IL
POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

diretta dal Prof. CESARE FRUGONI

Volume XXXIX - Anno 1932

ROMA

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1932

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XXXIX (1932)

Antonelli prof. Giovanni, lib. doc., primario medico nel Policlinico Umberto I, Roma. Pagg. 283, 467.
Antoniazzi dott. Egidio, assistente vol. nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pagg. 113, 186.
Beltramelli dott. L., Clinica medica della R. Università di Pavia. Pag. 275.
Bettini dott. Dante, assistente nella Divisione medica dell'Ospedale Civile di Udine. Pag. 534.
Caramazza dott. Pietro, Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 1.
Castellani dott. Enrico, Clinica medica della R. Università di Milano. Pag. 61.
Cataldi dott. Giovanni, assistente vol. nella Clinica medica generale e semeiotica della R. Università di Napoli. Pag. 152.
Chini dott. Virginio, lib. doc., assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 317.
Ciampi dott. Noemi, coadiutore nel Laboratorio medico-micrografico della Provincia di Pisa. Pag. 365.
Ciarrocchi dott. Luigi, assistente nella Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma. Pag. 553.
Corinaldesi prof. Silvio, direttore e medico primario nell'Ospedale Civile di Imola. Pag. 478.
Dalla Torre dott. Giacomo, II Divisione medica dell'Ospedale Civile di Venezia. Pag. 25.
Farneti dott. Pietro, Clinica medica della R. Università di Bologna. Pag. 621.
Ferrante dott. Domenico, assistente vol. nell'Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Pisa. Pag. 47.
Fieschi dott. Aminta, assistente nella Clinica medica della R. Università di Pavia, Clinica medica dell'Università di Kiel. Pag. 418.
Frugoni dott. Piero, Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 172.
Gavazzeni dott. Mauro, Clinica medica della R. Università di Pavia. Pagg. 128, 236, 275.
Gherardini dott. Giuseppe, aiuto nella Clinica medica della R. Università di Padova. Pag. 347.
Giannelli dott. Augusto, lib. doc., direttore dell'Ospedale psichiatrico provinciale di S. Maria della Pietà in Roma. Pag. 328.
Giannuli prof. Francesco, docente di Neuropatologia nella R. Univer. di Roma. Pag. 425.
Gualdi dott. Augusto, aiuto nell'Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Roma. Pag. 493.
Jacarelli prof. Enrico, primario medico e direttore dell'Ospedale Civile di Macerata. Pagg. 139, 452.
Jona prof. Giuseppe, II Divisione medica dell'Ospedale Civile di Venezia. Pag. 25.
Jurcev dott. Giacomo, assistente nell'Istituto di Anatomia patologica, IV Divisione medica dell'Ospedale « Regina Elena » di Trieste. Pag. 609.
Levi dott. Paolo, Clinica medica della R. Università di Milano. Pag. 61.
Liverani dott. Ettore, assistente vol. nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 373.
Longo dott. Domenico, Reparto medico dell'Ospedale Coloniale di Tripoli. Pag. 202.
Manca dott. Serafino, Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 73.
Manzini dott. Cesare, Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 1.
Marabottini Marabotti dott. Piero, primario nel Sanatorio Umberto I di Livorno. Pag. 664.
Molinari Tosatti dott. Pietro, assistente vol. nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 209.
Mondolfo dott. Emanuele, lib. doc., medico primario dell'Ospedale « M. Bufalini » di Cesena. Pag. 357.
Moretti dott. Agostino, aiuto nella Sezione medica dell'Ospedale « M. Bufalini » di Cesena. Pag. 357.
Papp dott. Cornelio, Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Milano. Pag. 253.
Pazzi Demurtas dott. Marco, assistente nell'Istituto di Patologia e Clinica medica della R. Università di Sassari. Pag. 387.
Peserico prof. Enoch, assistente nella Clinica medica della R. Univer. di Roma. Pag. 172.
Plesch prof. Johann, Facoltà Medica dell'Università Federico-Guglielmo, Berlino. Pag. 161.
Sabatucci dott. Francesco, lib. doc., Clinica neuropsichiatrica della R. Università di Roma. Pag. 13.
Santori dott. Giacomo, assistente nella Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma. Pag. 592.
Scimone dott. Vittorio, lib. doc., aiuto nella Clinica medica della R. Università di Padova. Pag. 186.
Serra dott. Vittorio, assistente nell'Istituto di Patologia medica dimostrativa della R. Università di Roma. Pagg. 83, 504, 640.
Signorelli dott. Saverio, Istituto di Patologia medica della R. Università di Catania. Pag. 399.
Steffanutti dott. Pietro, Clinica medica della R. Università di Padova. Pag. 265.
Tripodi dott. Mario, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 245.
Valentini dott. Agenore, medico primario nell'Ospedale Bartolomeo Eustachio in S. Severino Marche. Pag. 101.
Villa dott. Luigi, Clinica medica della R. Università di Pavia. Pag. 128.
Vincent prof. Hyacinthe, membro dell'Istituto di Francia, professore al Collegio di Francia, Parigi. Pag. 441.
Winspeare dott. F., assistente nel Sanatorio Umberto I di Livorno. Pag. 664.
Winternitz dott. Leopoldo, aiuto nella IV Divisione medica dell'Ospedale civico « Regina Elena » di Trieste. Pag. 524.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1932 sulla

Sezione Medica del « POLICLINICO »

Volume XXXIX (1932)

MEMORIE ORIGINALI.

RIVISTE SINTETICHE E CRITICHE.

Anno XXXIX Roma, 1° Gennaio 1932 - X Num. 1

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore inc.: Prof. S. SILVESTRI.

Le modificazioni dell'equilibrio acido-basico del liquor in alcune condizioni patologiche

per i dottori CESARE MANZINI e PIETRO CARAMAZZA.

Il liquido cefalo-rachidiano, secondo le moderne vedute, si può considerare come un derivato del sangue, semplificato e regolato da un processo vitale di selezione a livello dei plessi coroidei, funzionanti, come una membrana capace di modificare elettivamente la propria permeabilità di fronte alle diverse sostanze e secondo le differenti circostanze; esso rappresenta quindi un particolare prodotto di secrezione delle cellule del plesso coroideo e forse anche di quelle dell'ependima a cui viene ad aggiungersi, proveniente dal parenchima nervoso, la linfa, ricca dei prodotti dell'attività e del metabolismo degli elementi nervosi stessi.

Dato dunque gli stretti rapporti di contatto e di origine del liquor col parenchima nervoso, a noi sembra che la determinazione dell'equilibrio acido-basico del liquido cefalo-rachidiano possa dare una misura diretta delle modificazioni di questo equilibrio che avvengono nei centri nervosi stessi e servire così di indice prezioso nella valutazione patogenetica e diagnostica di certi processi in esso svolgentisi. Dall'altra parte poi è noto come le variazioni dell'equilibrio acido-basico del sangue, si possono ripetere fedelmente sul liquor; il quale viene considerato, come un suo derivato, avente potere regolatore assai inferiore (circa 25 volte, Manzini). La prova esperi-

mentale di questo fatto è stata data esperimentalmente da Collip e Backus per primi, da Cestain Sandrail e Lassalle poi negli animali, provocando una alcalosi o una acidosi artificiale, da Savy e Thiers negli uomini, in casi di uremia e da Pachioli nei bimbi, con spasmofilia.

Queste ricerche poi, se dal punto di vista scientifico possono portare un modesto contributo allo studio della patologia generale di certi metabolismi umorali, dal punto di vista pratico possono assumere un valore interessante dal lato prognostico (ad esemp. nell'imminenza di una acidosi diabetica e nefritica), ma sopratutto possono costituire una indicazione preziosa per una terapia adatta.

Per lo studio dell'equilibrio acido basico noi abbiamo praticato contemporaneamente tanto la misura del pH, quanto quella della R. A.

Dalla nota equazione di Henderson e Hasselbach ($pH = 6{,}1 \log. \frac{R.A.}{CO_2}$ si deduce, che questo equilibrio acido-basico nel sangue è definito da tre variabili, il pH, la R.A. e il CO_2 libero. Da questa equazione si ricava ancora che possono aversi diverse acidosi o alcalosi, secondo che il numeratore o il denominatore aumentino o diminuiscano insieme o separatamente nella frazione, per rapporto al valore normale dell'altro. Se questo rapporto rimane costante, perchè aumentano o diminuiscono contemporaneamente e rispettivamente i bicarbonati e il CO_2, non darà luogo ad alcun spostamento del pH e quindi si avrà una acidosi o una alcalosi cosidetta compensata; ma se la R.A. si abbassa, pur restando normale il CO_2, o se aumentando il CO_2 la R.A. si mantiene su valori normali o viceversa, si avrà in ambedue i casi un abbassamento del pH, cioè a dire una acidosi scompensata.

Egualmente avverrà per l'alcalosi compensata e scompensata.

La misura della reazione attuale cioè dei pH, mostra dunque che solo raramente è dato di osservare delle acidosi o delle alcalosi vere, cioè a dire dei casi ove la concentrazione in idrogenioni è aumentata od abbassata al di là dei limiti fisiologici. Il mantenimento di questa reazione attuale si fa a spese dei bicarbonati e sono infatti le variazioni della R.A. che hanno caratterizzato in principio quegli stati conosciuti ancor oggi sotto il nome di acidosi o di alcalosi.

All'infuori di quelle condizioni di disquilibrio acido-basico, ove esiste sempre una tendenza alla compensazione, esistono dunque degli stati, a dir vero rari e a meccanismo sconosciuto, nei quali la capacità regolatrice essendo fortemente alterata, la compensazione non può aver luogo, per cui si ha un abbassamento del pH.

Un'acidosi di questa specie si ha nel diabete, nella nefrite, nei cardiaci, scompensati, e nello choc; una alcalosi colle stesse caratteristiche si ha invece nella epilessia essenziale (e forse anche in quella sintomatica, secondo Verain), in un grande numero di manifestazioni tetaniche, e nella esagerata secrezione d'acido cloridrico.

Da quanto brevemente si è detto si vede dunque come la sola determinazione della reazione attuale del liquor, cioè del pH, come hanno praticato quasi tutti gli autori, riesca insufficiente a definire ogni alterazione dell'equilibrio acido-basico; ma come occorre sia praticata contemporaneamente anche quella della riserva alcalina. Le indicazioni sullo squilibrio acido-

basico possono così completarsi, perchè, e noi insistiamo su questo fatto, i risultati di queste due misure non decorrono sempre parallele.

*
* *

I primi ricercatori che studiarono la reazione attuale del liquido cefalo-rachidiano, giudicando a torto che la perdita in CO_2 fosse senza importanza operarono sul liquor senza preservarlo dal contatto dell'aria e giunsero così a dei valori veramente straordinari (ad esempio sino a pH 10 Polony).

Trascurando quindi questi risultati, che non possono essere attendibili e tenendo conto soltanto di quelli ottenuti dai ricercatori, i quali operarono nelle condizioni più adatte, si vede subito come non regni ancora un accordo completo sul valore del pH del liquor normale; ma tale discordanza però non deve meravigliare, quando si consideri il fatto, che questi risultati furono ottenuti coi più differenti metodi.

Felton, Hussey e Bayne Jones, operando con precauzione su liquidi appena estratti e su, liquidi esposti all'ambiente, fecero notare per primi la profonda differenza dei risultati e tutta l'importanza, per una esatta misura del pH del liquor della perdita in CO_2. I valori del liquor appena estratto sono compresi fra pH 7,7 e 7,9; quelli del liquor dopo il contatto coll'aria fra 8 e 8,6.

Operando nelle stesse condizioni Levinson ottiene per primo eccellenti risultati con pH oscillanti fra 7,4 e 7,6.

Parsons e Shearer, che hanno impiegato il metodo elettrometrico e hanno lavorato con liquidi cefalo-rachidiani preservati da ogni perdita di CO_2, sono giunti a dei valori di pH 7,3 e 7,4; essi poi avendo voluto controllare i risultati ottenuti col metodo indiretto dell'equazione di Henderson-Hasselbach, arrivarono alle stesse cifre della misura diretta.

Gli stessi risultati hanno avuto Donegan e Parsons Milroy, Mc. Quarre e Shohl, Esckuchen e Lickint e Schimdt.

Valori invece un po' più elevati di quelli di Parsons e Shearer, hanno ottenuto Broock e poi Waltner nel liquor di bimbi con un pH di 7,5 e 7,55. Questi ricercatori facevano le loro determinazioni sotto olio di paraffina e col metodo colorimetrico di Cullen, ma con il m.-Nitrophenol di Michaelis, come indicatore.

Verain e Chaumette, impiegando il metodo elettrometrico coll'elettrodo speciale di Verain per il sangue, arrivano a valori un po' più elevati di quelli ottenuti collo stesso metodo sul sangue venoso, compresi fra pH 7,45 e 7,50, con un valore medio di pH 7,47.

Recentemente Pachioli nel liquido cefalo-rachidiano, operando col metodo elettrometrico dà gli stessi valori, tanto per il sangue quanto per il liquor. Egli avrebbe trovato coll'elettrode a U di Michaelis, un pH compreso fra 7,35 e 7,38. Da questi valori risulta abbastanza chiaramente, come tutti i ricercatori abbiano tendenza a dare cifre di pH un poco più elevate di quelle del sangue, indicando così che la reazione del liquido cefalo-rachidiano è più alcalina di quella del plasma.

Solamente un autore, a nostra conoscenza il Cestain, operando col metodo colorimetrico di Guellimin, avrebbe riscontrato una reazione attuale più bassa di quella del plasma sanguigno; egli riporta come valori medii del liquor, pH 7,26 e del plasma 7,36.

Per le nostre ricerche noi abbiamo prelevato il liquor sotto olio di paraffina praticando la misura del pH subito dopo la sua estrazione. Noi abbiamo usato il metodo colorimetrico di Cullen, impiegando come indicatore il *rosso di fenolo* (*phénolsulfonphtaléine*) operando come per il sangue. Dati i buoni risultati ottenuti, noi crediamo, che l'impiego del metodo colorimetrico, per la determinazione del pH del liquor, quando sia usato da esperimentatori famigliarizzati con queste ricerche, possa dare degli ottimi risultati; infatti il liquido cefalo-rachidiano, limpido ed incoloro, povero in proteine ed in sali, è particolarmente adatto per l'applicazione della determinazione colorimetrica, la quale riesce più facile e senza bisogno di attrezzamenti speciali.

Nelle nostre determinazioni si diluiva il liquor in proporzione di 2 cmc. di liquor su 10 cmc. di soluzione fisiologica al 9 ‰, riportata ogni volta prima dell'uso a pH 7.

I risultati ottenuti sul liquor così diluito sono tutt'affatto comparabili a quelli avuti con liquor puro, permettendo il suo potere regolatore di sopportare la diluizione senza variazioni sensibili (Berstein).

I valori della concentrazione in idrogenioni da noi ricavati, riportandoli alla temperatura di 37°, sono compresi fra pH 7,41 e 7,46, con un valore medio di 7,43.

Le nostre determinazioni nel liquor normale fatte subito dopo la sua estrazione sotto olio di paraffina, ci fanno ritenere, che la reazione del liquor sia un poco più alcalina rispetto a quella del plasma venoso, confermando così i risultati ottenuti col metodo elettrometrico più preciso ed anche con metodi indiretti, dalla maggior parte dei ricercatori, che si sono occupati della questione.

*
* *

Se per ciò che riguarda il pH del liquor le ricerche sono abbastanza numerose, non altrimenti invece accade per la R.A. del liquido cefalo-rachidiano, il cui studio colpisce invece per il numero estremamente ristretto di lavori, che, a nostra conoscenza, la riguardano.

Ed è davvero strano come i numerosi esperimentatori nello studio del comportamento dell'equilibrio acido-basico del liquor si siano limitati alla sola determinazione della concentrazione in idrogenioni, tralasciando quella assai più facile e della stessa importanza della R.A.

Secondo Cullen la capacità che possiede il liquido cefalo-rachidiano a fissare CO_2 è pressochè identica a quella del sangue; per Collip e Backus invece la riserva alcalina del liquor è più bassa di quella del plasma venoso, con un valore medio di 50 v. di CO_2 per cento.

Broock nei lattanti riporta cifre medie di 52 v. di CO_2 per cento, mentre Pachioli nei bimbi di età inferiore ai 3 anni, ha trovato valori oscillanti fra 40 e 60 volumi di CO_2, con una media di 53 v. %; egli però e noi non sappiamo perchè, li considera eguali a quelli del sangue.

Savy e Thiers trovarono valori leggermente al di sotto del normale.

Verain e Chaumette infine in soggetti giovani, in condizioni buone, hanno trovato valori di 45 e 50 v. di CO_2 per cento, valori cioè inferiori a quelli del plasma sanguigno.

Nelle nostre ricerche eseguite su liquor normali sotto olio di paraffina, colla nota tecnica di V. Slyke e Cullen, la capacità di fissare CO_2 del liquor è

molto nettamente inferiore a quella del plasma; i valori da noi riscontrati sono compresi fra 43 e 50 v. di CO_2 per cento, con un valore medio di 47 %.

Ci sembra ora necessario di fare qui una breve osservazione per spiegare, come la reazione attuale, trovata da noi e dalla maggior parte dei ricercatori precedenti, nel liquido cefalo-rachidiano, non dimostri uno stridente contrasto colle condizioni dell'equilibrio acido-basico del sangue, ma invece come si debba considerare la leggera alcalinità del liquor normale un naturale e speciale adattamento alle esigenze del mantenimento di quell'equilibrio acido-basico che è base essenziale delle funzioni vitali dell'organismo.

Se si considera il liquido cefalo-rachidiano, come il sangue, un liquido regolatore di bicarbonati, bisogna notare però ch'esso non possiede tutti quei complessi moderatori secondarii, di cui invece è ricco il sangue stesso, per cui il potere regolatore del liquor viene esercitato quasi esclusivamente dalle proteine e sopratutto dai fosfati, ch'esso contiene e i quali sono, solo in grado di proteggerlo dalle offese esterne, perchè meno soggetto, che il sangue, a dei bruschi salti del pH.

È quindi possibile che, il leggero grado di alcalosi, riscontrato da noi nel liquor normale, grazie anche a quello stato di autonomia relativa di cui dispone e all'assenza di corpi globulinici, venga a compensare il suo più basso contenuto in bicarbonati, per cui riesce possibile forse spiegarci, come, benchè il pH del liquor presenti un carattere di stabilità presso a poco eguale a quello del sangue, possegga invece un potere regolatore inferiore a quello del siero (Manzini).

*
* *

Se si esamina la letteratura sull'equilibrio acido-basico del liquido cefalo-rachidiano, colpisce subito, come le variazioni di ordine patologico di questo equilibrio, siano ancora mal conosciute.

Da tutte le ricerche fatte, risulta che solamente nelle affezioni infiammatorie acute delle meningi ed in ispecie in quelle a carattere acutissimo, si possa affermare con certezza una modificazione della reazione attuale del liquor (cioè verso i pH bassi, come in tutti i processi purulenti); i dati invece intorno alle affezioni dell'asse cerebro-spinale, assai scarsi e molte volte contradittorii, ben poca luce fanno sulle modificazioni dell'equilibrio acido-basico del liquido cefalo-rachidiano in queste affezioni.

È così che Israelson e Kryzmann, Felton Hussey e Bayne Jones, Hurwitz e Tranter e Pachioli nella sifilide dell'asse cerebro spinale avrebbero riscontrato un pH normale del liquor, mentre per Parsons e Shearer esisterebbe invece un lieve abbassamento della reazione attuale; Van Esckuchen e Licknit nel liquor della encefalite, della sclerosi a placche, della siringomielia, della paralisi spinale spastica, dell'idrocefalo e della eclampsia trovarono valori normali di pH; Broick, nella spasmofilia infantile, non riscontrò modificazioni della concentrazione in idrogenioni del liquor e così pure Pachioli ebbe dei risultati conformi alla norma, sia per il pH quanto per la R.A., nella tetania latente ed in quella manifesta.

Nella epilessia essenziale non esisterebbe nel liquor, secondo Felton, Hussy e Baynes Jones, Patterson e Levi, Esckuchen e Licknit quella alcalosi, che Dautrelande, Bigwood, Vollmer affermano avere trovata nel plasma di epilettici essenziali. Bigwood, mostrando il ruolo della alcalosi nella patogenesi delle crisi epilettiche, dice, che queste turbe dell'equilibrio acido-ba-

sico, si riscontrano solo nella epilessia essenziale e non in quelle sintomatiche (Iacksoniane traumatiche, sifilitiche o tossiche). Però Verain e Châumette in due casi di epilessia da lue ereditaria e da sifilide acquisita, trovarono una leggera alcalosi, non solo nel sangue, ma anche nel liquor; in contrasto a quanto afferma quindi Bigwood. Gli stessi ricercatori trovarono nel liquido C. R. di un tetanico e di un parkinsoniano valori normali mentre che, in un paziente colpito da emorragia meningea notarono invece un pH di 7,31, cioè una leggera acidosi.

Donadei e Silingardi riscontrarono una leggera alterazione della reazione del liquor nel senso della acidità, in casi di ascesso cerebrale e di trombosi settica del seno cavernoso di origine otitica.

Nelle malattie mentali molti degli autori già citati (Felton, Hussey e Bayne Jones, Hurwittz e Tranter, ecc.) non osservarono alterazioni in confronto ai valori normali, mentre invece Verain e Chaumette su 16 ammalati di psicosi, trovarono 14 volte, un aumento scompensato della alcalinità del liquor. Tale aumento era a carico della reazione del liquor cioè dei pH, mentre la R. A. rimaneva invece costante.

Nelle affezioni meningee come si è già detto si trova invece un differente comportamento dell'equilibrio acido-basico, che può essere messo in rapporto col decorso e colla gravità dello stato morboso.

È così che nei processi infiammatori acutissimi ed in ispecie nelle meningiti purulente, sono state osservate le concentrazioni in idrogenioni più elevate.

In un caso di meningite purulenta Waltner trovò un pH di 7,10 e la Meyer in liquor di una meningite epidemica di pH 7,06; ma Guassardo raggiunse le cifre più basse sino a pH 6,8.

Donadei e Silingardi nelle meningiti di origine otitica ed in un caso anche Pachioli trovarono un abbassamento del pH; tale acidosi era più evidente nelle forme di leptomeningite, meno accentuata negli ascessi cerebrali ed ancor meno nella trombosi del seno cavernoso.

Interessante è dal lato prognostico, in un caso di meningite purulenta descritto da Esckuchen e Licknitt, il comportamento dell'equilibrio acido-basico del liquor, ove gli autori affermano di aver visto aumentare il pH collo stabilirsi di un miglioramento, che poi portò alla guarigione. Da un pH di 7,22 essi videro salire la concentrazione in idrogenioni sino a pH 7,44.

Levinson, esponendo all'aria i liquor, provenienti da casi di meningite purulenta constatò una più rapida perdita di CO_2 in questi liquidi rispetto a quelli normali.

Waltner avrebbe trovato, in un caso di meningite purulenta, un fenomeno piuttosto curioso. Non tutte le porzioni di un liquor estratto a frazioni, colla medesima puntura presentano lo stesso pH, ma dimostrano delle differenze rispetto alle diverse frazioni, di 0,02 a 0,03 di pH. L'acidità andrebbe aumentando dalla prima all'ultima porzione del liquor; Waltner pensa, per interpretare questo fenomeno, che le parti ultime del liquor, a reazione più bassa siano quelle, che provengano direttamente dal focolaio infiammatorio. (Infatti là ove esiste un processo di infiammazione a carattere acuto, secondo Schade e collaboratori, esiste anche sempre una reazione acida tanto più intensa, quanto più è grave il processo).

Yllpò avrebbe visto in un caso di idrocefalia una differente reazione del

liquido estratto con puntura ventricolare, da quello proveniente dalla puntura lombare, il primo presentando un pH più basso del secondo. Egli, per spiegare il fenomeno si appoggia sulla interpretazione data da Waltner.

Nella meningite tubercolare non è stata osservata in genere una alterazione della reazione attuale del liquor (Parsons e Shearer, Levinson, Waltner, la Meyer, Esckuchen e Licknitt, Pachioli e Guassardo).

Levinson ha notato però, che il liquor di meningitici, lasciato a sè, perde più rapidamente il CO_2 di quello normale, per cui si innalza il pH.

Verain e Chaumette riscontrarono invece in un caso di meningite ad andamento molto acuto, in un giovanetto, nel periodo terminale, una reazione acida del liquor appena estratto, con un pH di 7,27.

Pachioli, sempre nella meningite tubercolare, mentre in un primo stadio trovava il pH del liquor, normale o leggermente abbassato e la riserva alcalina pure nei limiti della norma; in un periodo più avanzato della malattia riscontrava sempre invece un forte abbassamento della R. A., benchè il pH non subisse che lievissime modificazioni.

Esckuchen e Licknitt e Pachioli riscontrarono nella meningite sierosa sempre dei valori normali di pH.

Infine è noto, come nel coma diabetico e nel nefritico, si abbia un'acidosi del liquor, la quale secondo Savy e Thiers negli uremici precederebbe la comparsa dei primi segni dell'uremia, come, nel diabete, starebbe ad indicare la prossima comparsa del coma (Labbé e Nepveux).

La misura quindi del pH del liquor, in questi stati morbosi, avrebbe assai importanza nel diagnosticare, in un diabetico o in un nefritico, la possibilità o l'imminenza di un coma o di un'uremia e quindi l'opportunità di un intervento terapeutico.

***

Stabilito in quali limiti possono variare in condizioni normali la reazione del liquor e la R. A., noi abbiamo studiato le modificazioni dell'equilibrio acido-basico del liquido cefalo-rachidiano in diverse affezioni, di cui nove appartengono a processi infiammatori meningei e sedici a forme diverse del nevrasse.

Abbiamo esaminato 7 casi di infiammazione acuta delle meningi, di cui 3 appartengono a meningiti purulente e 4 a forme tubercolari. Gli altri due casi si riferiscono l'uno a fenomeni di meningismo in un malarico, l'altro ad una meningite sierosa.

Nei tre primi casi i valori variano fra pH 7,19 e 7,41 e la R. A. fra 29,0 e 43,1 v. di CO_2 per cento. I valori più bassi furono riscontrati nella meningite pneumococcica, complicante una gravissima setticemia. I liquor, di questo caso come di quello, provenienti da una meningite meningococcica, erano nettamente purulenti ed i pH furono rispettivamente di 7,19 e 7,26. La cifra di pH 7,41, cioè più elevata di questi tre casi di meningite, ad andamento acutissimo, ma già indicante una acidosi, è stata ottenuta su di un liquor torbido, ricco in polinucleati, ma non ancora purulento, proveniente da una ammalata di sepsi streptococcica gravissima, terminata pochi giorni dopo dalla morte, col quadro di una meningite purulenta. Nel caso di meningismo e di meningite sierosa non abbiamo osservato nè modificazioni del pH, nè della R. A.

In 4 casi di meningite tubercolare a decorso acuto la reazione del liquor non mostrò modificazioni; la concentrazione di idrogenioni diede un pH di 7,42 in una forma acutissima, di pH 7,43, 7,44 e 7,45 rispettivamente negli altri tre casi. La misura della reazione del liquor ripetuta in un caso nel periodo preagonico mostrò un certo abbassamento del pH, che si portò da pH 7,44 a pH 7,42.

Differente invece è il comportamento della R. A., la quale denota subito una tendenza all'abbassamento, tanto più forte quanto più è acuta e grave l'infiammazione. Da valori di 45,10 v. di CO_2 per cento, nel caso su descritto si abbassò nel periodo preagonico a valori di 32,20 v. di CO_2 per cento. Negli altri tre casi si trovò rispettivamente valori di 44,1, 43,3 e 33,2 v. di CO_2 per cento, cifre di bicarbonati piuttosto basse; mentre invece i pH rimangono costanti.

Un fatto che a noi sembra interessante anche perchè ci potrebbe servire in parte a spiegare il lieve abbassamento di certi valori dei pH, bensì sempre dentro i limiti normali, è il rapporto fra la formula leucocitaria del liquor e la sua reazione attuale. Infatti là dove nel sedimento si trovarono numerosi polinucleati, nel liquor si ebbero corrispondentemente valori bassi dei pH, in rapporto al contenuto in neutrofili.

Nelle forme purulente di meningite a decorso acutissimo esiste dunque una alterazione dell'equilibrio acido-basico, nel senso di una acidosi vera completa (abbassamento del pH e della R. A.), in rapporto certamente alla gravità della infezione. Nelle forme invece tubercolari questo equilibrio non è profondamente alterato; si nota in esso bensì una modificazione verso l'acidosi, ma questa è solo a carico di un abbassamento dei bicarbonati, mentre la reazione invece rimane costante. Questa caduta della R. A. è in rapporto colla gravità del processo morboso.

Si può quindi pensare, che essa dipenda forse dalla necessità, che ha l'organismo di mobilitare i bicarbonati del liquor per annullare quelle sostanze, a carattere acido, che si formano a livello del focolaio infiammatorio, colla distruzione della sostanza nervosa; in tal modo il liquor può mantenere costante la sua concentrazione in idrogenioni. Si ha così una acidosi scompensata.

Solo nel periodo terminale si può trovare anche un abbassamento del pH.

Tanto in due casi di idrocefalo congenito quanto in uno eredo luetico il pH e la R. A. oscillarono fra limiti normali da pH 7,43 a pH 7,46 e la R. A. da 46,5 a 48 v. di CO_2 %. L'esame del liquor ventricolare e di quello lombare in un bimbo con idrocefalia eredo-luetica, non mise in evidenza alcuna dif. ferenza fra il comportamento dell'equilibrio acido-basico delle due differenti porzioni del liquor, contrariamente a quello, che ha trovato Yllpo in un caso di idrocefalia. In tre casi di tumore cerebrale il pH e la R. A. furono trovati sempre normali; i valori sono di pH 7,45 e pH 7,51 e pH 7,45 e di 45,5, 46,34, 49,50 v. di CO_2 %. Ci sembra invece interessante fare qualche cenno sopra i risultati ottenuti in un caso di diabete insipido, da tumore ipofisario.

Il diabete insipido come è noto, è strettamente legato a turbe funzionali neurovegetative, sotto l'influenza della ipofisi e si esplica con una mancata ritenzione dell'acqua da parte dei tessuti. Dalle misure dei pH dei tessuti, fatte da Marinesco, Sogar e Soru coll'elettrode speciale di Schade, in 4 casi di diabete insipido (3 con sindrome adiposo-genitale ed uno con sindrome di

Simmond) risulta come la reazione dei tessuti sia acida, Infatti i tre ricercatori calcolando, come cifre normali dei tessuti normali, i pH compresi fra pH 7,12 e 7,14 (Schade invece da pH di 7,09 e 7,29), trovarono dei pH varianti da 6,67 a 7,03, essendo tutti questi valori calcolati alla temperatura di 37°. Le conclusioni a cui giunsero Marinesco, Sogar e Soru è che, il diabete insipido si accompagni ad una leggera acidità dei tessuti e l'apparizione di un abbassamento del pH nel corso di tale malattia sia segno di cachessia, dovuta a sostanze acide, derivanti da un metabolismo anormale degli scambi nutritizii.

Nel nostro caso noi abbiamo riscontrato nel liquor una netta reazione acida, con un pH di 7,21 ed una riserva alcalina di 39,31 v. di CO_2 %. Si ha dunque in questo liquor un'acidosi completa, che si accompagna ad uno stato cachettico grave. I nostri risultati vengono quindi a confermare quelli di Marinesco, Sogar e Soru e ci dicono che anche il sistema nervoso, come tutti gli altri, partecipa anche'esso allo stato generale di acidosi dei tessuti.

Certamente sarebbe assai interessante lo studiare in questa forma morbosa il comportamento del pH tissulare e del cloro, in rapporto alla loro importanza nel ricambio idrico dei tessuti.

Nella lue cerebrale ed in un caso di estesa gomma della ala dello sfenoide, in ripetuti esami, il pH di 7,50 e 7,44 e la R.A. di 45,91 v. e di 48,5 v. di CO_2 %, dimostrano una normale reazione del liquor; così pure un caso di meningo-encefalite-luetica in cui però si è potuto misurare soltanto la R. A. (47,10 v. di CO_2 %).

In un caso di coma uremico nel liquor si ebbero, come valori di pH, pH 7,41 e della R. A. 43,80 v. di CO_2 %, mentre nel liquor di una uremia eclampsica le cifre tanto per il pH quanto per la R. A. furono normali. Così pure in due ammalati di glomerulo nefrite con ipertensione. (pH 7,45 e 7,44; R. A. 44,7 e 43,98 v. CO_2 %).

CONCLUSIONI.

La reazione del liquor normale è un poco più alcalina di quella del sangue; i valori trovati, impiegando il metodo colorimetrico (rosso di fenolo) colla tecnica usata per il sangue, sono compresi fra pH 7,41 e 7,46 con un valore medio di 7,43.

La R. A. si dimostra al contrario inferiore a quella del sangue venoso e la si può valutare fra 43 e 50 v. di CO_2 per cento, con un valore medio di 47 %.

Lo studio dell'equilibrio acido-basico del liquor ci mostra che esso può subire anche profonde alterazioni, specialmente nei processi infiammatori acuti.

Queste modificazioni sono in rapporto colla gravità della forma morbosa e col suo decorso. Nelle forme purulente si ha una acidosi vera, mentre nelle meningiti tubercolari si ha semplicemente un abbassamento della R. A. tanto più forte, quanto è più avanzato il processo morboso, rimanendo il pH immodificato.

Nei tumori cerebrali e nella lue cerebrale non si osservano modificazioni dell'equilibrio acido-basico del liquor.

In un caso di diabete insipido, invece, da tumore ipofisario, fu riscontrata una netta acidosi del liquido cefalo-rachiadiano; fatto questo concor-

N.	DIAGNOSI	ASPETTO	pH	R. A.	SEDIMENTO
1	Liquor normale	limpido	7.43	44.35 %	—
2	» »	»	7.44	46.05%	—
3	» »	»	7.41	48.[illegible]0%	—
4	» »	»	7.45	43 92 %	—
5	» »	»	7.44	44.70%	—
6	» »	»	7.46	50.00 %	—
7	Meningite meningococcica.	legg. torb.	7.25	26.25%	Elementi del pus
8	Meningite pneumococcica.	» »	7.19	28.00 %	» »
9	Meningite streptococcica.	purulento	7.41	43.10 %	Numerosi neutrofili
10	Meningite tubercolare.	legg. torb	7.44	43.3 %	Num. Linfociti (stato grave)
11	» »	limpido	7.42	33.21%	Linfociti e polinucleati
12	» »	»	7.45	44.10%	Linfociti
13	» »	»	7.44	40.00%	Linfociti e polinucleati
	» »	torbido	7.42	32.20 %	Num. Neutrofili (periodo agonico)
14	Meningite sierosa	limpido	7.44	46.90%	Qualche linfocita
15	Meningismo in malarico.	»	7.46	46.60%	» »
16	Idrocefalo congenito.	»	7.45	48 00%	—
16 bis	» »	»	7.46	46.[illegible]0%	—
17	Idrocefalo eredo-luetico.	»	7.45 7.44	46.59% 47 00%	Liquor lombare » ventricolare
18	Tumor cerebri .	limpido	7.48	45.50 %	—
19	» »	»	7.45	46 34%	—
20	» »	»	7.45	49.50 %	—
21	Tumor ipofisario Diabete ins.	legg. torb.	7.21	39 30%	Linfociti e polinucleati
22	Rammollimento cerebrale daictus	legg. torb.	—	42.0[illegible] %	Linfociti
23	Lues cerebri . .	limpido	7.50	45.90%	Linfociti
24	Gomma dell'ala dello sfenoide.	limpido	7.44 7.50	48.50 % 50.00%	Linfociti e qualche polinucleato
25	Meningoencefalite uetica.	»	—	47.10%	» » »
26	Coma uremico.	limpido	7.41	43.80%	—
27	» eclampsico.	»	7.48	51 02%	—
28	Glomerulo nefr.	»	7.45	44.34%	—
29	» »	»	7.47	46.91%	—

dante coll'acidosi degli altri tessuti. In questo caso il pH fu di 7,21 e la R. A. di 39,3 v. di CO_2 %.

Nell'idrocefalo non esistono alterazioni dell'equilibrio acido-basico, nè differenze di questo, nel liquido ventricolare o lombare. Altrettanto si può dire per un caso di meningismo e di meningite sierosa.

Mentre nella uremia vera si può avere un'acidosi del liquor, nell'uremia eclampsica invece non si osserva alcuna modificazione dell'equilibrio acido-basico.

RIASSUNTO.

Gli AA. studiando l'equilibrio acido-basico del liquor, colla misura del pH e della R. A., trovarono nel liquido cefalo-rachidiano di uomo normale una concentrazione in idrogenioni variante fra pH = 7,41 e 7,46 ed una R. A. fra 43 e 50 v. di CO_2 per % (media 47 %). Essi pensano che il leggero grado di alcalosi del liq. C. R. normale, venga a compensare, grazie anche a quello stato di autonomia relativa di cui dispone ed all'assenza di corpi globulinici, il suo più basso contenuto in bicarbonati, per cui riesce forse possibile spiegare come, benchè il pH del liquor presenti un carattere di stabilità presso a poco eguale a quello del sangue, possegga invece un potere regolatore inferiore a quello del siero. Nello studio dell'equilibrio acido-basico del liquor, occorre dunque fare, accanto al pH, anche la R. A. Le modificazioni dell'equilibrio acido-basico si riscontrano specialmente nei processi infiammatori delle meningi e sono in rapporto alla gravità del decorso ed alla forma morbosa. Mentre nelle meningiti acute si ha una acidosi vera, nelle forme tubercolari si trova invece una acidosi scompensata. Solo raramente nel periodo finale si può avere un abbassamento del pH. Nel meningismo e nella meningite sierosa l'equilibrio acido-basico si mantiene sempre normale e così nelle affezioni luetiche dell'asse cerebro-spinale, se non esiste concomitante lesione meningea. Nei tumor cerebri e nell'idrocefalia non si hanno modificazioni dell'equilibrio acido-basico nel liquor. In un caso di neoplasma dell'ipofisi con sindrome di diabete insipido, si riscontrò una netta acidosi vera. Così pure nella uremia vera, mentre nell'uremia eclampsica invece l'equilibrio acido-basico non è per nulla modificato.

BIBLIOGRAFIA

Berstein H. *Note sur les courbes de neutralisation et du coéfficient tampon du liquide céphalo-rachidien.* Arch. de Physic. Biol., 1930, VIII.

Bigwood J. *L'équilibre physico-chimique du sang dans l'épilepsie.* Ann. de Médicine, 1924, t. XV, pag. 1-2.

Brock J. *Wasserstoffionenkonzentration. Kohleusäuregehalt und Verhälniss von Calcium zu Kaliunionen in kindlichen Liquor Cerebrospinalis.* Biochem. Zeitschr., 1923, t. CXL, pag. 591.

Cestan, Sandrail et Lassalle. *L'équilibrie acide base du liquide céphalo-rachidien de l'homme.* C. R. de la Soc. de Biol., 1925, t. XVIII.

Id. Id. Id. *Les modifications de l'équilibrie acido-base dans les acidos expérimentales.* Ibid., 1925, t. XCVIII.

Collip J. and Backus P. L *The alcali reserve of the Blood plasma, spinal fluid and lymph.* Amer. J. of Phisiol., 1920, t. LI, pag. 55.

CULLEN G. E. *Détermination de la concentration en ions H du plasma sanguin.* J. of Biol. Chem., 1922, t. LII, pag. 501.

DAUTRBANDE L. *L'acidose.* XVIII Congrès de Méd., Paris, 1925, Masson, édit.

DONADEI e SILINGARDI. *Il valore del pH nel liquor nelle complicanze otitiche.* Arch. Ital. di Otologia, 1928, t. XXXIX.

DONEGAN J. F. and PARSONS T. R. *Some further observations on blood reactio.* Journ. of Physiol., 1919, t. LII, pag. 315.

ESCKUCHEN und LICKNIT. *Einzel beitrage zur normalen und path. Physiol. des L. C. S.* II Mit. *Die Wasserstoffionenkonzentration in Liquor c. s.* Deut. Med. Wochenschr., 1927, 53, pag. 651.

FELTON L. D., HUSSEY R. G. and BAYNE JONES S. *The reaction of the cerebrospinal fluid.* Arch. inter. Med., 1917, t. XIX, pag. 1085.

GUASSARDO G. *Comportamento del pH nel liquor in condizioni normali e patologiche.* Rivista di Clin. Ped., 1929, t. XXVII, pag. 111.

HURWITZ and TRANTER C. L. *On the reaction of the cerebrospinal fluid.* Arch. inter. Med., 1916, t. XVII, pag. 828.

LABBÉ M. et NEPVEUX F. *Acidose et alcalose.* Masson, édit., 1928.

LEVINSON A. *The Hydrogenion concentration of cerebrospinal fluid.* Journ. of infect. Dis., 1917, t. XXI, pag. 556.

ID. *Qualitative and quantitative changes in the cerebrospinal fluid of various diseases and their significance.* Amer. Journ. Dis. Chil., 1919, t. XVIII, pag. 568.

MANZINI CESARE. *Note sur les courbes de neutralisation et du pouvoir tampon des transudats et des exsudats.* Arch. de Physiol. Biol., 1930.

MARINESCO G., SAGER O. et SORU E. *Recherches sur le pH intratissulaire dans le diabète insipide.* C. R. de la Soc. de Biol., 1929, t. CIII, pag. 171.

MC QUARRIE and SHOHL. *A colorimetric methode to Determination of pH of cerebrospinal fluid.* Journ. of Biol. Chem., 1925, v. 66, pag. 367.

MEYER K. *Ueber die aktuelle Reaktion des Liquor cerebrospinalis.* Biochem. Zeitschr., 1921, t. CXXIV, pag. 137.

PACHIOLI E. *Ricerche sul comportamento dell'equilibrio acido-basico del liquido cefalorachidiano in relazione alla patogenesi della spasmofilia infantile.* La Clinica Pediatrica, a. XII, 1931.

PARSONS T. R. and SHEARER C. *The acidbase equilibrrium in the cerebro-spinal fluid.* Journ. of Physiol., 1920, t. LIV, pag. 62.

PATTERSON H. and LEVI P. Arch. of Neurol. and Phych., 1926, 3.

SAVY P. et THIERS H. *L'état du chlore, de l'urée et de la R. A du liquide c.-r.* Annales de Médicine, 1929, t. XXVI, pag. 131.

SCHMITT W. Biochem. Zeitschr., 1926, t. CCXX, pag. 391.

VERAIN M. et CHAUMETTE J. *Le pH en Biologie.* Masson, édit., 1930, Paris.

WALTNER K. *Ueber die pH des kindlichen Liquors.* Biochem. Zeit., 1914, t. CXLII, p. 145.

WESTON P. G. *The reaction of the cerebrospinal fluid in the psychoses.* Journ. Med. Research., 1916, t. XXXV, pag. 367.

II.

CLINICA NEUROPSICHIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore inc.: Prof. G. FUMAROLA.

Contributo clinico e anatomo-patologico allo studio dei tumori extramidollari

per il prof. FRANCESCO SABATUCCI.

In questi ultimi tempi la diagnostica dei tumori midollari ha fatto tali progressi che sarebbe quasi vana la pubblicazione di un singolo caso, se questo non avesse presentato peculiarità speciali, sia dal punto di vista clinico che anatomo-patologico.

D'altra parte nel caso in esame il risultato terapeutico ottenuto con i raggi Röntgen fu così grande rispetto all'intervento chirurgico, necessariamente parziale, da rappresentare una vera rarità nella roentgenterapia dei tumori extramidollari.

Z. Giulia, a. 38, d. d. c., nubile.

Nega qualsiasi malattia d'importanza. Nessun abuso di tossici.

In un giorno del febbraio 1923, mentre si inchinava per raccattare qualche cosa sentì un forte dolore al fianco sinistro. Contemporaneamente al dolore la paziente avvertì bisogno di urinare, ma non potè emettere urina. La minzione fu possibile soltanto dopo qualche ora durante le quali le venivano praticati impacchi caldi sul pube.

Nella stessa notte si ripresentò il dolore in eguale sede e così pure, per quanto più leggermente, nei due giorni successivi. Seguì un periodo di buona salute che durò fino al gennaio del 1924. In quest'epoca riapparve dolore al fianco sinistro con qualche irradiazione lungo l'arto corrispondente: il dolore era avvertito specialmente nei bruschi movimenti e sopratutto nel tossire e nello starnutire. Con questi caratteri il dolore rimase stazionario fino all'agosto del 1925 quando la paziente si recava in una stazione climatica per praticare una cura di fanghi. Tale trattamento non le giovò, anzi il dolore si accentuava e si estendeva a tutta la regione lombare sinistra, con prevalenza nella regione dorsale bassa e lombare, ed era particolarmente penosa la stazione eretta ed il decubito orizzontale nel letto; si attenuava, invece, durante la deambulazione. Nel frattempo notò edemi agli arti inferiori. Le furono allora praticate molte iniezioni antinevralgiche e i dolori si attenuarono alquanto ma non scomparvero mai del tutto e di quando in quando aveva periodi di riacutizzazione.

Nei due anni successivi, 1926-27 le condizioni permasero stazionarie e ripetendo le cure termali, parve anche migliorare tanto che le era possibile camminare senza grandi sofferenze e mantenere un decubito indifferente. Un esame del liquor praticato nel 1926 dette risultato negativo.

Sul fine del 1927 però cominciò a notare un senso di « incordamento » doloroso a carico del polpaccio di sinistra con astenia nel piede corrispondente e avvertiva anche dolori nell'arto inferiore di destra. In queste condizioni giunse all'estate 1928 epoca nella quale i dolori, oltre che al dorso, erano estesi anche ad entrambi gli arti, con prevalenza sempre nel sinistro; l'astenia e il senso di legatura era aumentato, tanto da rendere difficile la deambulazione senza appoggio. La paz. si accorgeva inoltre che andava perdendo il senso di posizione del piede sinistro, sì da essere obbligata ad un controllo continuo visivo per poter camminare.

Oggi, 22-X-1928, la malata lamenta: dolori alla regione dorso-lombare e agli arti inferiori, talora più forti la notte, tal'altra di giorno, con irradiazioni a cintura, astenia negli arti inferiori, specie a sinistra, parestesie negli arti, perdita del senso di posizione del piede sinistro. Nessun disturbo a carico degli sfinteri.

E. O. — Stato di nutrizione generale buono. Cute e mucose visibili pallide. Nulla a carico del torace. Cuore: toni netti. Fegato e milza nei limiti. Addome normale.

Esame neurologico. — Facies: nulla di anormale. Oculomozione normale in tutti i sensi, sia all'esplorazione mono- che binoculare. Non insorge mai diplopia. Nello sguardo di estrema lateralità verso sinistra insorgono qualche volta scosse nistagmiformi.

Muscoli mimici facciali: normale il corrugamento della fronte, la chiusura lieve e forzata delle palpebre, il digrignamento dei denti, senza differenze apprezzabili fra i due lati.

Lingua: nessun disturbo trofico, nessuna deviazione, sia allo stato di riposo che a lingua protrusa, non tremori.

Velopendolo: mobile e diritto, ugola non deviata. Masticazione e deglutizione normali. Motilità del capo: normale, sia attivamente che passivamente.

Arti superiori: atteggiamento e trofismo normale d'ambo i lati. L'esame della motilità passiva non fa rilevare nulla di abnorme. La motilità attiva e la forza muscolare sono bene conservati in ogni segmento, bilateralmente. Ad arti protesi, non si osservano tremori nè abbassamenti precoci. Non tremore intenzionale.

Arti inferiori: gli arti sono tenuti abitualmente estesi: il piede sinistro tende a cadere leggermente e a ruotare all'esterno, spesso si nota una tendenza degli alluci, specie a sin., a flettersi dorsalmente. Non esistono disturbi trofici. Il tendine di Achille di sinistra è notevolmente retratto. Le masse muscolari della sura sono bilateralmente dure e contratte. La motilità passiva è incompleta e s'incontra d'ambo i lati, specie però a sinistra, viva resistenza ai movimenti che si imprimono agli arti: questa resistenza è maggiore nei segmenti distali.

I movimenti attivi della coscia sull'anca, specie la flessione e l'abduzione, sono limitati, sopratutto a sinistra. Limitata è anche la flessione delle ginocchia. L'estensione dorsale del piede è anche essa limitata a sin., meno a d. I movimenti di lateralità del piede sinistro sono del tutto aboliti; a d. sono appena accennati.

Tronco: la paziente non può passare senza aiuto dalla posizione supina a quella seduta. Le masse lombari appaiono bilateralmente contratte in misura notevole.

Stazione eretta e deambulazione. In posizione eretta la p. dopo qualche minuto tende a cadere per flessione delle ginocchia. Essa cammina con gli arti leggermente divaricati, a piccoli passi, flettendo pochissimo le ginocchia. Tendenza allo steppage e allo strisciamento a sinistra.

Sfinteri rettale e vescicale integri.

Riflessi: rotuleo e degli adduttori pronti bilateralmente ma più il sinistro. Achilleo, pronto a d. a sin. difficilmente provocabile per la retrazione del tendine di Achille; plantare silenzioso d'ambo i lati: addominali molto pronti d'ambo i lati: bicipitale, tricipitale, radiale, ulnare pronti bilateralmente; masseterino presente, segno di Chwosteck assente. Corneale e congiuntivale presenti d'ambo i lati. Iridi normali per forma e dimensioni, tutte le reazioni pronte d'ambo i lati. Oculo-cardiaco presente (88-84). Non riflessi di difesa.

Sensibilità (superficiale). Esiste bilateralmente una zona di ipoestesia a tipo grossolanamente segmentario negli arti inferiori. A sinistra il limite superiore di questa zona è a quattro dita trasverse sopra il malleolo; a destra non sorpassa il malleolo. In ambedue i lati, a sinistra più notevolmente, l'ipoestesia è più marcata sul dorso del piede.

Sensibilità (profonda): batianestesia completa per il piede sinistro, ipobatiestesia per il piede destro, apallestesia per il piede sinistro; ipopallestesia per il piede destro e le due ginocchia.

Atassia statica e dinamica. Nessun disturbo atassico negli arti superiori. Lievi disturbi atassici nell'esecuzione del movimento tallone-ginocchio.

Le prove cerebellari, che è possibile far eseguire, sono negative.

I tronchi nervosi non dolgono alla compressione. Dolenti sono invece le masse muscolari degli arti inferiori, specie i polpacci (più a sin.).

La compressione anche energica delle doccie paravertebrali non dolorosa tranne talvolta in una zona compressa fra la D_6 e D_{10}.

Compressione e percussione delle apofisi spinose indolori. Talvolta sono dolenti le apofisi trasverse corrispondenti alla zona su descritta.

Craniò-pressione e cranio-percussione indolori.

Sensi specifici: acuzie del visus: 10/10 in OO.

Campo visivo normale.

Acuzie dell'udito normale. Rinne normale, Weber normale.
Non disturbi dell'olfatto.
Nessun disturbo del linguaggio.
Esame psichico: nessun disturbo psichico di nessuna sorta.
Urine: albumina 0,15 ‰; zucchero assente. Emoglobina assente. Esame microscopico del sedimento: qualche cilindro jalino granuloso. Alcune cellule di sfaldamento delle vie urinarie inferiori. Discreto numero di leucociti in disfacimento. Qualche emazia.
Liquor: (25-X-1928) posizione seduta; pressione iniziale 35; dopo 3 cc. il liquido cessa di uscire, la pressione cade completamente. Liquido limpido, trasparente, giallo.

FIG. 1. — Arresto del lipiodol fra la D_{11} e la D_{12}. Proiezione antero-posteriore.

Non contiene più di 3 linfociti per mmc. Dopo un'ora comincia a coagularsi. Dopo 4 ore la coagulazione è completa. W. R. negativa.
Esame radioscopico e radiografico: le radiografie della colonna dorso-lombare rivelano una lieve usura dei processi laterali in corrispondenza della 1ª e 2ª lombare. La iniezione di Lipiodol con puntura suboccipitale mostra un arresto in corrispondenza della undicesima dorsale: la massa opaca ha assunto una forma festonata a concavità inferiore. In proiezione laterale il lipiodol ha assunto un aspetto che ricorda quello detto « a berretto frigio ».
Esame elettrodiagnostico: semplici differenze quantitative sui muscoli gemelli; R. D. sui muscoli della regione laterale esterna della gamba sinistra.
29-10-1928. Alla puntura suboccipitale praticata stamane è seguita intensa cefalea con vomito. Polso ritmico, pieno (100).
4-11-1928. Da ieri la paziente ha ritenzione di urine che si vince solo con l'applicazione di acqua calda sul pube; ha anche ritenzione di feci. Avverte il passaggio dell'urina dall'uretra mentre non avverte quello delle feci.

L'astenia degli arti inferiori è divenuta una paraparesi piuttosto grave. I riflessi tendinei inferiori sono debolissimi. La paz. accusa dolori fieri al fianco sin. e agli arti inferiori.

6-11-1928. Intervento chirurgico. Anestesia generale eterea. Praticata la laminectomia (X, XI, XII, I lomb.) e incisa la dura si trova una formazione neoplastica di lunghezza di circa 5 cm., d'aspetto nero-ardesiaco, che prende origine intimamente dalla faccia posteriore del midollo, tra due radici; tale tumefazione ravvolge a manicotto il midollo ed è intensamente vascolarizzata, friabile, si asporta qualche brandello di tale tessuto. Poi ottenuta faticosamente l'emostasi si sutura a sopragitto la dura, e poi a punti staccati il piano muscolare e la cute in sito. (Prof. E. Mingazzini).

FIG. 2. — Arresto del lipiodol fra la D_{11} e la D_{12}. Proiezione laterale. Dopo 24 ore dalla iniezione.

7-11-1928. Notte agitata. Polso piccolo, appena percettibile tanto che non si riesce a contare il numero delle pulsazioni. La paziente perde involontariamente le urine. Nel pomeriggio la malata ha urinato 2 volte avvertendo il passaggio dell'urina e riuscendo a trattenerla.

10-11-1928. La p. avverte il bisogno di urinare ed emette le urine spontaneamente.

11-11-1928. Condizioni generali migliorate. La p. si nutre sufficientemente. L'umore è molto più elevato.

12-11-1928. La p. ha passato una notte insonne, per dolori vivi, continui agli arti inferiori. Inoltre avverte nell'arto inf. sin. un senso di intormentimento con senso di ottundimento degli stimoli tattili e dolorifici. Sfinteri bene funzionanti.

15-11-1928. Condizioni generali immutate. La paziente è stata iera sera agitata: accusa sempre dolori negli arti.

18-11-1928. Le urine raccolte in vescica, mostrano grande quantità di cellule di pus, e di cilindri ialini e ialino-granulosi.

19-11-1928. Edema dell'arto inf. destro.

20-11-1928. L'edema dell'arto inferiore destro è più esteso ed è rilevabile anche a sinistra.

21-11-1928. La paziente ha passato una notte agitatissima e insonne. Questa mattina è stata colta da una crisi ipertonica generalizzata, con perdita completa della coscienza. Polso non percettibile. Solo dopo un salasso, iniezioni eccitanti e somministrazione di ossigeno, il polso ha ripreso.

La malata accusa senso di oppressione toracica. Aveva urinato regolarmente.

22-11-1928. Le condizioni generali sono ancora aggravate. È irrequieta ed ha delirato: è stata tormentata da dolori lancinanti fierissimi agli arti inferiori. Il polso è filiforme, appena percettibile, spesso aritmico.

23-11-1928. Condizioni generali migliorate. Polso abbastanza valido. La paziente si sente più sollevata. Nella notte ha dormito. Alvo e vescica liberi. Nelle urine ancora pus, ma cilindri in scarsissima quantità.

1-12-1928. Condizioni generali ancora migliorate. Persistono edemi agli arti inferiori. Urine normali per quantità contengono pus e scarsi cilindri.

1-1-1929. La paziente ha abbandonato la clinica assai migliorata nelle condizioni generali.

L'esame neurologico mostra scarse modificazioni per quanto si accenni la possibilità di qualche movimento negli arti inferiori. Sfinteri normali. Funzionalità renale buona. Azotemia normale.

1-2-1929. La malata lamenta sempre dolori lancinanti lungo gli arti inferiori ove persistono gli edemi. Non sono possibili che scarsi movimenti attivi ed è appena accennata la flessione delle coscie sul bacino e l'estensione della gamba sulla coscia. Perdurando la paraparesi spastica quasi immutata si ritiene opportuno intraprendere la radioterapia.

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO.

1° Ciclo (19 febbraio-28 febbraio 1929). — La regione dorso-lombare fu divisa in otto campi delle dimensioni di cm. 16 × 16 in modo da avere quattro campi a destra e quattro campi a sinistra della colonna vertebrale. Nel primo ciclo d'irradiazione fu applicato 1/4 di dose eritema per ogni campo in modo che complessivamente furono date due dosi irradiando un campo per ogni giorno.

45 cm. S. E. D F = cm. 40 2 milliampères. Filtri: uno 3 mm. di alluminio e uno di 1/2 mm. zinco.

2° Ciclo (11-4-1929) stessa tecnica.

3° Ciclo (3-7-1929) stessa tecnica.

Ottobre 1929. Con il trattamento radioterapico si è subito avuta una pronta remissione dei dolori e a poco a poco le condizioni della paziente sono andate migliorando fino allo stato attuale.

Status praesens (5 settembre 1930)

La paziente non accusa disturbi di sorta, afferma di aver ripreso in pieno la sua vita normale.

L'esame neurologico mostra quanto segue: nulla a carico dei nervi cranici e degli arti superiori. Trofismo degli arti inferiori normale. I movimenti passivi non offrono resistenze speciali. I movimenti attivi sono tutti possibili e completi: la paziente riesce a tenere entrambi gli arti estesi e sollevati dal piano del letto, ad eguale altezza, senza abbassamenti precoci. Le prove dell'atassia dinamica sono negative. Achilleo e rotuleo sinistro vivace, achilleo e rotuleo destro assenti.

Sensibilità tattile e dolorifica normale ad eccezione di una zona di ipoestesia nel territorio della L. II di sinistra.

Ipopallestesia del piede destro, anapallestesia sulla rotula destra e sinistra, e sul piede sinistro. Normale il senso di posizione su tutti i segmenti. Deambulazione normale. Sfinteri normali.

Urine: normali.

EPICRISI.

Lo studio dell'anamnesi riferentesi al caso in esame offre a considerare dei dati clinicamente interessanti. Si rileva, infatti, come nel febbraio del 1923, in concomitanza con un movimento brusco la paz. avvertì un forte

dolore al fianco sinistro insieme con una improvvisa ritenzione di urine che durò qualche ora soltanto: quindi un anno prima della insorgenza dei dolori che ebbero poi carattere continuativo — salvo remissioni passeggere — e quattro anni prima dei disturbi della deambulazione (1927) vi fu un episodio che fin d'allora poteva far nascere il sospetto della partecipazione del midollo all'insinuarsi della sindrome. Oggi possiamo renderci conto del fenomeno invocando un meccanismo di edema locale transitorio o congestivo tanto più ammissibile dal momento che la visione diretta del tumore ne mostrò la viva vascolarizzazione. All'infuori di questo interessante episodio non più verificatosi fino agli ultimi tempi la storia della paziente è comune a quella di molti casi di tumori extramidollari: dolori più o meno intensi, lungo un territorio radicolare più o meno fisso, più o meno esteso, ribelli alle comuni cure topiche, mediche e fisiche. Da notare pure come nel 1926 — tre anni dopo le prime avvisaglie del male — la puntura lombare praticata in un Istituto ospitaliero di Roma desse risultato completamente negativo. Questo fatto è già in gran parte noto e si sa che anche in casi di compressione midollare il liquor può essere normale (Mingazzini, Oppenheim). D'altra parte è anche noto come i reperti del liquor possano essere diversi a seconda della sede del tumore: una compressione a sede dorsale darà in ordine di tempo reazioni anormali più precoci che non nella regione della cauda più capace e più facilmente distensibile sotto la pressione di un processo invadente. Ciò non contrasta con quanto si osserva a stadio avanzato di compressione bassa ove facilmente si raggiungono le più alte intensità della sindrome di Froin (Xantocromia, associata a coagulazione massiva e scarsezza di elementi figurati).

Questi fatti a carico del liquor trovano riscontro anche nei dati clinici in quanto è noto come sindromi di compressione bassa-cauda, cono, epicono-possono decorrere con una sindrome esclusivamente algica anche per un decennio (Lind, Lundstein, Bériel, Hassin, George, Bourde, Laplane).

Non è vano insistere su questi fatti per dedurre logicamente come non si debba sempre attendere dal laboratorio la diagnosi precoce di tumore midollare: a tal fine possono assumere grande importanza i più semplici dati di un'anamnesi accuratamente raccolta. Cosicchè se è fondamentalmente giusto il concetto di Sicard per il quale « i segni presi a prestito dalle scienze biologiche e fisiche stanno in prima linea nelle diagnosi delle compressioni midollari ed hanno diritto di preminenza sui segni clinici » è pur vero quanto affermava Schupfer nella relazione sui tumori midollari al XXXIV Congresso della Società Italiana di Medicina Interna che le ricerche biologiche possono trarci in inganno, specie nei primi tempi della malattia.

Sul finire del 1927 s'iniziava per la malata il periodo più grave in quanto i dolori divenuti continui a carico dell'arto inferiore sinistro si estendevano anche al destro e notava astenia a carico del piede sinistro. Nell'estate del 1928 i dolori si irradiavano dal dorso agli arti inferiori, con prevalenza nel sinistro, avvertiva nel camminare senso di legatura degli arti, tanto da essere costretta a deambulare con appoggio e inoltre la paziente si accorgeva che andava perdendo il senso di posizione del piede sinistro, sì da essere obbligata ad un continuo controllo visivo.

Quando il 22-X-1929 la paz. era ricoverata in Clinica essa lamentava:
Dolori alla regione dorso-lombare e agli arti inferiori, talora più forti

la notte, tal'altra il giorno, con irradiazione a cintura, astenia degli arti inferiori, specie a sinistra, sensazione di legatura degli arti, perdita del senso di posizione del piede sinistro.

Quel giorno l'esame obbiettivo poteva essere riassunto così: arti inferiori in estensione, muscoli delle sure contratti, retrazione del tendine di Achille, alluci in flessione dorsale quasi permanente, forte aumento di resistenza ai movimenti passivi, specie nei segmenti distali, limitazione di tutti i movimenti attivi specialmente quelli del piede sinistro, contrattura dei muscoli del tronco bilaterale, andatura paretico-spastica, più accentuata a sinistra. Riflessi rotulei e degli adduttori pronti bilateralmente, più a S. achilleo d. pronto, a Sin. difficilmente provocabile (retrazione del tendine di Achille), plantare in estensione d'ambo i lati addominali assai pronti, riflessi tendinei superiori pronti, nulla a carico delle pupille. Non riflessi di difesa. Sfinteri normali. Ipoestesia a tipo grossolanamente segmentario degli arti inferiori al disopra dei malleoli, più marcata sul dorso del piede. Batianestesia completa per il piede sinistro, ipobatiestesia per il destro, apallestesia del piede sinistro, ipopallestesia per il piede destro e le due ginocchia. Lievi disturbi atassici nella esecuzione dei movimenti tallone-ginocchio, specie a sinistra. Tronchi nervosi non dolenti alla pressione, dolenti invece le masse muscolari degli arti inferiori, specie quelle delle sure (più a sin.). Dolenzia non molto spiccata alla compressione della doccia paravertebrale fra la D/6 e la D/10.

Nelle urine presenza di albumina e di rari cilindri ialini.

La puntura lombare praticata il 25-X-1928 dava i segni di un blocco grave: da notare infatti la caduta completa della pressione dopo estrazione di soli tre centimetri cubi di liquor e la caratteristica sindrome umorale di Froin (xantocromia, dissociazione albumino-citologica, coagulazione massiva del liquor). Se questo reperto era sufficiente a indirizzare la mente del medico verso la diagnosi di compressione midoliare, lo studio accurato dell'anamnesi e della sintomatologia deponeva per una sindrome iniziatasi nella cauda equina (1923) e solo tardivamente estesa alla parte bassa del midollo (1927-1928).

Infatti i disturbi subiettivi e quelli obiettivi della sensibilità — specialmente profonda — deponevano per la prevalente partecipazione delle radici lombari e prime sacrali: ipoestesia specialmente del dorso del piede e della regione anteriore della gamba come anche l'esame elettrodiagnostico che mostrava una R. D. a carico dei muscoli della regione laterale esterna delle gambe (L/4 L/5). Però evidentemente il processo si era esteso verso la parte bassa del midollo; poichè si era stabilizzata una paraparesi in estensione (paraparesi tendineo-riflessa di Babinsky in contrapposto alle paraparesi cutaneo-riflessa dello stesso autore caratterizzate invece dalla flessione dei segmenti degli arti gli uni sugli altri e dai riflessi di automatismo midollare).

Il fatto poi che i fasci piramidali fossero evidentemente compromessi, mentre non lo erano gli sfinteri (vi era stata soltanto una ritenzione transitoria di urine) mostrava che la compressione doveva esercitarsi — almeno prevalentemente — non a livello dei centri degli sfinteri (cono) ma al di sopra.

Conosciamo infatti che la sindrome dell'epicono (L. 5 S. 3) è caratterizzata da dolori a tipo sciatico irradiantesi dalla parte bassa del tronco lungo

gli arti inferiori, da turbe degli sfinteri non molto intense. Se la compressione è più bassa, dalla S 3 in giù, i dolori radicolari occupano a preferenza la regione perineale, le natiche, gli organi genitali, con caratteristica anestesia a sella, e i disturbi sfinterici e genitali dominano la scena.

D'altra parte la permanenza dei riflessi addominali anche inferiori deponeva per una compressione che non varcasse i limiti di questo arco diastalico (D 10, D XI, D XII).

Quale nel nostro caso l'agente della compressione? Bisognava anzitutto escludere la possibilità di un tumore maligno primario o secondario delle vertebre. Nel primo caso si sarebbe trattato più facilmente di un sarcoma che dovevamo escludere per il reperto radiografico e per il lungo decorso.

Il tumore metastatico si escludeva per l'esame negativo di ogni organo. I tumori benigni delle vertebre sono rari: si tratta generalmente di osteomi o di condromi sviluppati dai dischi (Elsberg), ed in questi casi la diagnosi può essere fatta in base all'esame radiografico.

Escluse tali probabilità le cause più frequenti di compressione extra midollare sono tre: pachimeningite cronica, morbo di Pott o tumore.

Quando si parla di pachimeningite il concetto diagnostico va alle due evenienze più comuni: tubercolosi o lues.

La pachimeningite tbc. primitiva, ossia di origine ematogena è un'evenienza di estrema rarità. Quella secondaria ad un Pott vertebrale è la più frequente. Nel nostro caso deponeva contro il Pott il lungo decorso, la nessuna dolenzia caratteristicamente localizzata alla compressione delle spine vertebrali, la persistenza dei dolori anche nel riposo e la mancanza dell'accentuarsi nel camminare.

È vero che l'esame radiografico mostrava una usura dei processi laterali della I e II vertebra lombare ma nulla si riscontrava a carico dei dischi intervertebrali che — come è noto — rappresentano la prima localizzazione nei casi di male di Pott.

Sappiamo d'altra parte che lo studio diretto del rachide non sempre illumina a sufficienza non solo nelle compressioni da Pott ma nemmeno in quelle da cancro vertebrale. Sono d'altra parte frequenti e noti a tutti i reperti radiologici riportabili al quadro dell'artrite vertebrale, o rarefazioni del più vario aspetto per fenomeni distrofici da compressione del rachide dall'interno verso l'esterno.

Era appunto a questo tipo di alterazione che credemmo poter ricondurre l'usura dei processi laterali della I e II vertebra L. mostrata dalle radiografie della nostra malata, dando una volta di più la prova di quanto sia facile cadere in errore in casi simili quando il medico si affidi soltanto al referto radiografico.

L'ipotesi di un'affezione luetica poteva essere scartata più difficilmente: la maggiore estensione longitudinale che generalmente assumono le leptopachimeningiti luetiche è un criterio fallace come la dolorabilità a carico delle doccie paravertebrali che nel nostro caso era scarsa ma esisteva.

L'esame del liquor quando presenti una caratteristica sindrome di Froin (xantocromia associata a coagulazione massiva e a scarsezza degli elementi cellulari) lascia assai dubbiosi sulla natura della compressione potendosi presentare tanto in un Pott basso quanto in un tumore extramidollare, come pure in una meningite gommosa della base. D'altra parte Pisani nella nostra

Clinica ha dimostrato come anche in caso di compressioni non sifilitiche possono risultare positive le reazioni del benzoino e quelle del mastice. In questi casi non ha grande importanza nemmeno la positività della Wassermann perchè dove esiste inaperalbuminosi e xantocromia si può avere la R. W. positiva anche in assenza completa di sifilide (Vincent-Oppenheim Nouve).

Acquistava però particolare valore la sua negatività nel caso che ci occupa.

Il decorso, la sintomatologia, le prove biologiche deponevano invece più verosimilmente per un tumore intradurale extramidollare.

D'altra parte l'arresto completo, massivo permanente del lipiodol con margine inferiore concavo sì da prendere specialmente nella proiezione laterale l'aspetto di un cappuccio confermava una compressione fra la D. XI e la D. XII, da tumore extramidollare intradurale (Laplane).

A proposito della prova lipoidica è interessante soffermarsi a quanto accadde nella nostra malata dopo l'iniezione occipito-atlantoidea di un centimetro cubo e mezzo di lipiodol: l'aggravamento repentino dei fenomeni di compressione onde si passò dalla paraparesi alla paraplegia completa con accentuazione dei fenomeni spastici e ritenzione di urine. Mi sembra emerga da questo fatto un avvertimento importante quale è quello della non assoluta innocuità — almeno in alcuni casi — della prova suddetta. Praticamente ne deduciamo come l'iniezione di lipiodol vada tentata solo quando un maturo esame clinico e radiografico insieme con lo studio accurato del liquor possa far escludere con una certa fondatezza una malattia luetica o un Pott.

Si pensi infatti che in una meningomichite luetica capace di essere vinta dalla cura specifica non sarebbe indifferente aggravare la sindrome con una compressione da lipiodol. Peggio ancora nel caso di un Pott che — come è noto — non si avvantaggia — meno casi eccezionali — di un intervento sulle vertebre. In una parola il nostro caso ci suggerisce il criterio che la prova lipoidica sia da espletare sopratutto in quei casi nei quali già la clinica stabilisca l'opportunità dell'intervento e deve avere sopratutto lo scopo di guidare il chirurgo negli esatti limiti della compressione per l'efficacia dell'atto operativo.

Già altri autori hanno richiamato l'attenzione sul fatto che il lipiodol non è una sostanza del tutto innocua (Vincent-David) e che talvolta, per quanto raramente, produce o stati meningei con febbre e dolori articolari (Lieniek) o accentuarsi dei dolori accompagnati da elevazioni termiche (Desgouttas). Questi fenomeni possono dileguare presto (Ebauch-Mella) ma è inutile provocarli quando non vi sia una vera indicazione per la prova lipiodolica (Boschi).

La neoformazione involgeva il midollo a manicotto ed era estremamente friabile e vascolarizzata sì che l'emostasi fu raggiunta faticosamente. Il decorso operatorio fu quanto mai carico d'incidenti e un improvviso arresto della funzionalità renale mise la paziente in pericolo di morte per attacco di uremia.

Lo studio ulteriore del caso mostrò anche la grande utilità della radioterapia che certamente ebbe ragione del complesso quadro morboso.

La storia della Roentgenterapia dei tumori midollari è piuttosto breve, e non così ricca di lavori riassuntivi come quella dei tumori del cervello.

Se esaminiamo quanto fino ad oggi è consacrato nel lavoro di Marburg Sgalitzen si può dire che la irradiazione da sola, come nei tumori cerebrali, rare volte è sufficiente ad ottenere un esito favorevole e ciò specialmente nei sarcomi e nei linfogranulomi.

Risultati insperatamente buoni si hanno con l'irradiazione dei tumori operati in modo incompleto specie nei sarcomi e anche negli endoteliomi

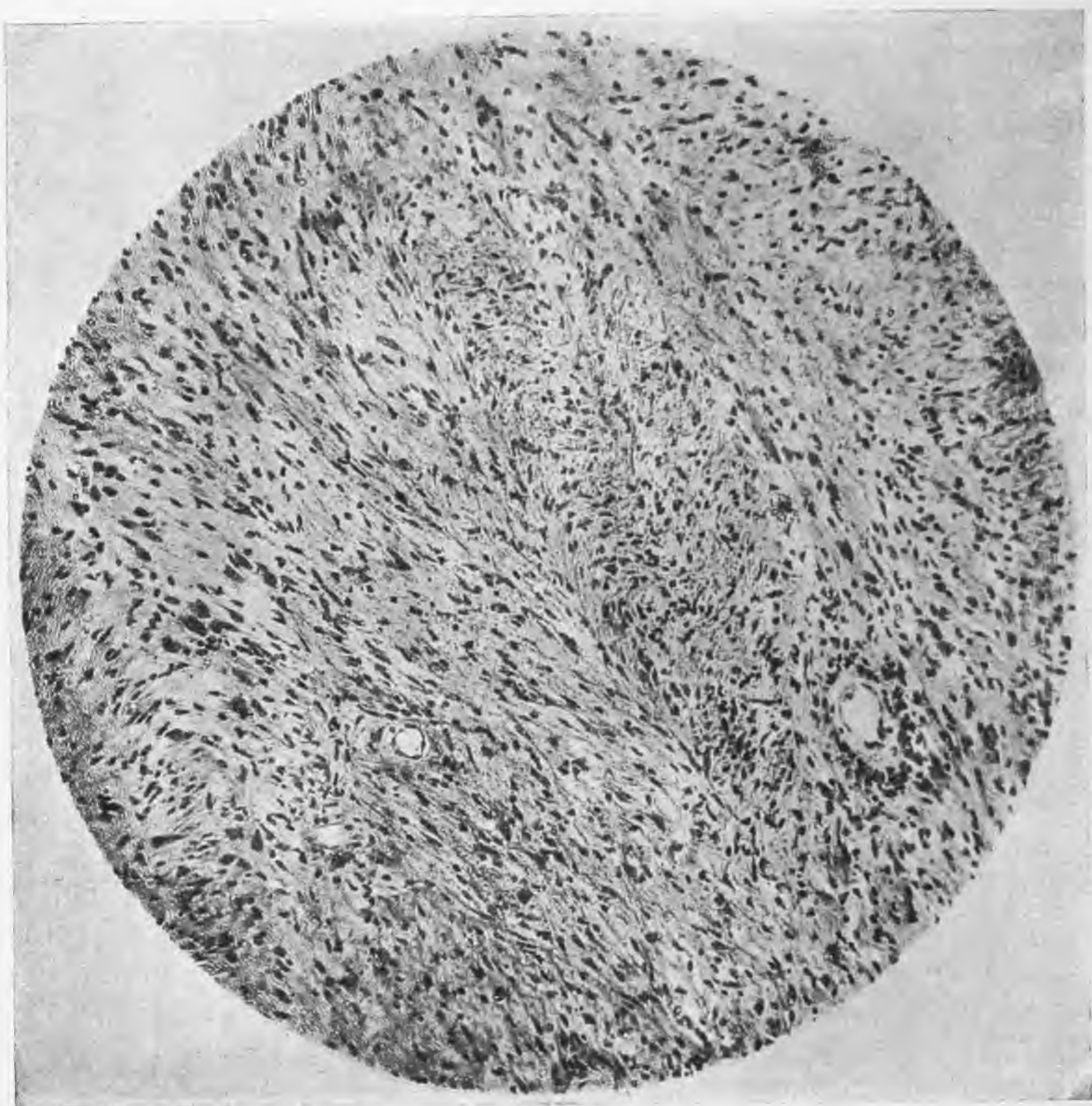



FIG. 3. — Microfotografia di un preparato colorato all'ematossilina ed eosina di un tratto di tumore.

come nelle metastasi carcinomatose. Il problema è logicamente legato a quello della radiosensibilità dei vari tumori: così il sarcoma risponde nel modo migliore, e fra i sarcomi sono più sensibili quelli nella cui struttura prevalgono le forme immature. L'endotelioma si mostra meno sensibile, e sono più resistenti i fibromi, i neurinomi, gli psammomi e gli angiomi puri.

Siccome la grande maggioranza dei tumori extramidollari sono appunto di natura benigna — fibromi, glioni — è chiaro quanto sia opportuno un intervento precoce nei casi di compressione neoplastica del midollo. Nella nostra malata se non si fosse opportunamente intervenuti non ci si sarebbe resi conto della natura del tumore e non si sarebbe tentata la radioterapia, guidati dal concetto che essa è generalmente inutile nei tumori benigni extra-

midollari. L'intervento quindi, va sempre consigliato perchè se anche non è definitivo può dare i criteri opportuni per un congruo trattamento radioterapico.

Esame istologico ed epicrisi anatomo-patologica. — Nei preparati del frammento di tumore prelevato durante l'intervento chirurgico allestiti con i comuni metodi di colorazioni si osserva un lembetto di dura madre, al disotto della quale si trova un tessuto

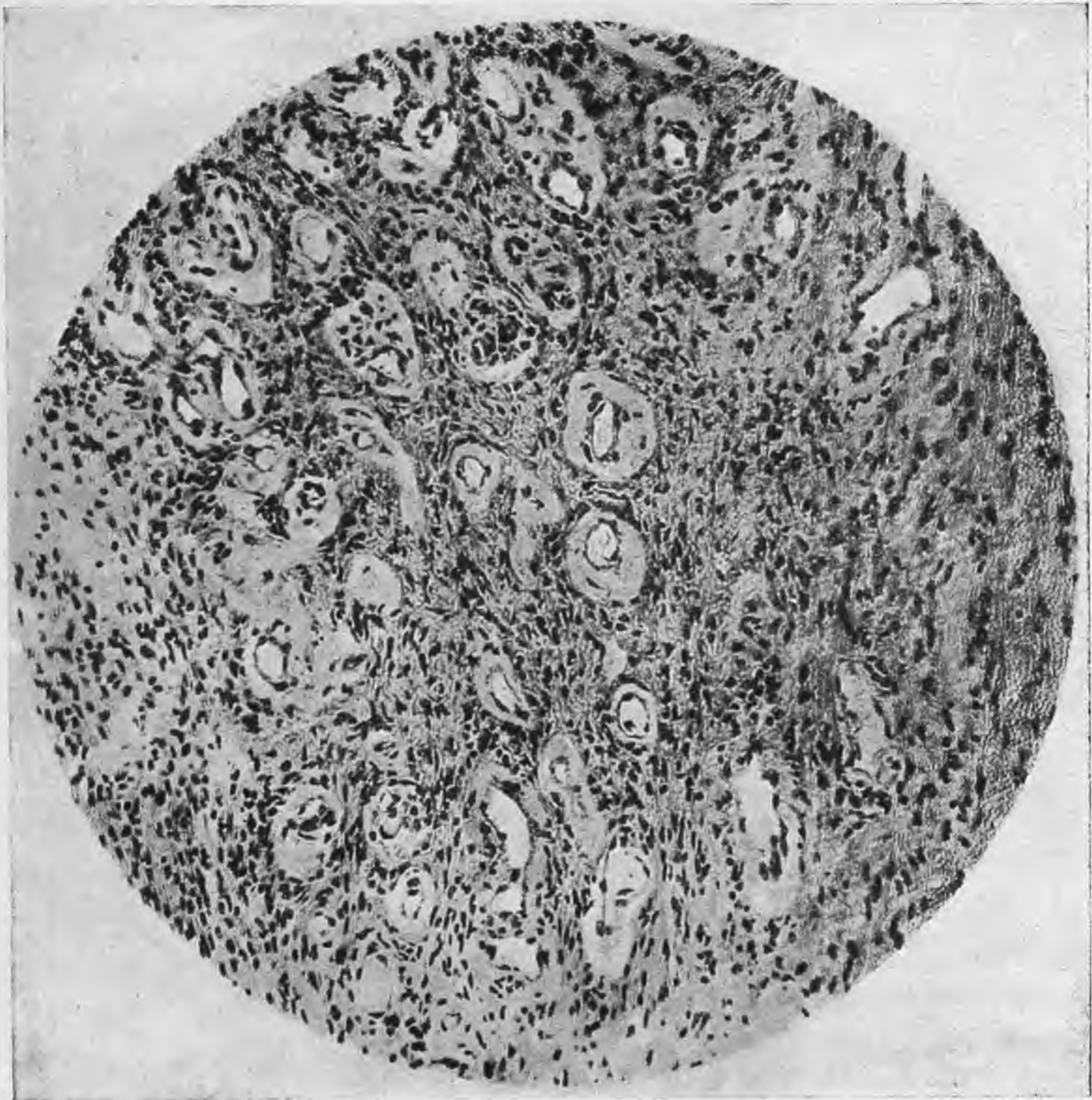



FIG. 4

neoplastico ricco di cellule di fibre intersecate in vario senso così da ricordare l'aspetto dei comuni fibromi (fig. n. 3). Il tessuto nettamente si arresta alla faccia interna della dura madre, fra le fibre della quale non si rinvengono elementi di infiltrazione neoplastica.

Colpisce la ricchezza di vasi sanguigni, molti dei quali sono ectasici; in alcuni tratti poi sono così numerosi da conferire al tessuto l'aspetto angiomatoso (fig. n. 4). Qua e là si osservano emorragie attestate da pigmento ocraceo fra alcuni gruppi di elementi cellulari. Le pareti di quasi tutti i vasi presentano una spiccata jalinosi e perciò appaiono rigonfi e scarsamente colorati dall'eosina. L'intima in generale, è bene conservata; eccezionalmente l'endotelio appare rigonfio e desquamato. In alcuni vasi in cui si contiene sangue si constata che il rapporto fra gli eritrociti e i globuli bianchi può considerarsi normale. In una zona si osserva un gruppo di capillari che si seguono con una certa regolarità sì da formare una striscia che si può seguire per un certo tratto: questa appare costituita, a piccolo ingrandimento, da elementi speciali, ma a

più forte ingrandimento si constata trattarsi di capillari, il lume dei quali è reso virtuale da rigonfiamenti degli endoteli. Che si tratti di vasi risulta, oltre che dai caratteri morfologici endoteliali delle cellule, dal fatto che si rinvengono, sebbene di rado, nel lume di essi, leucociti a nucleo polimorfo e qualche eritrocito. Solo attorno a qualche vaso si rinvengono infiltrati parvicellulari.

Il tessuto neoplastico osservato a più forte ingrandimento risulta costituito da nuclei, in generale, fusati o rotondeggianti di dimensioni molto varie, alcuni intensamente

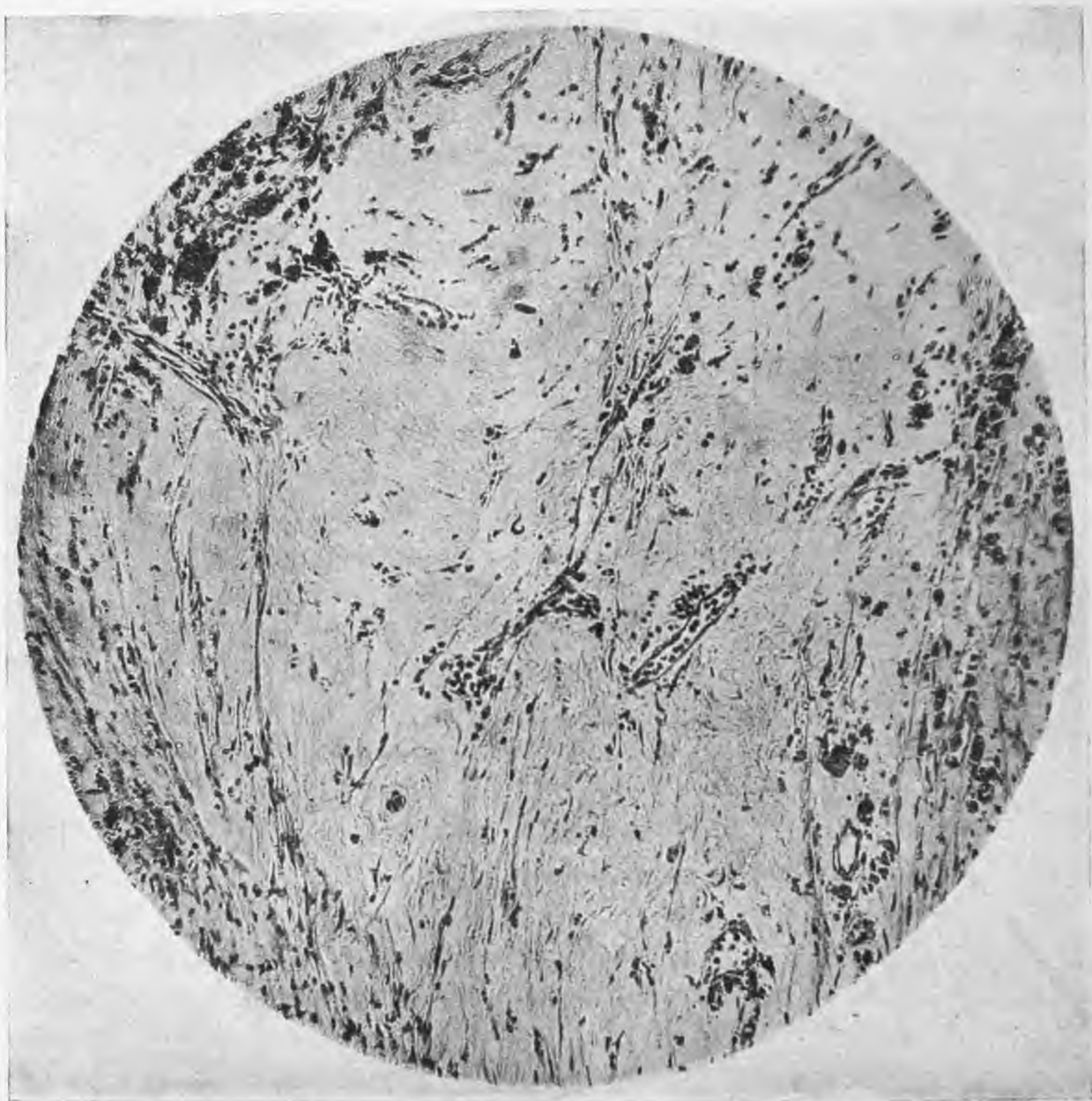



FIG. 5.

colorati, altri pallidi e un po' rigonfi. In molti tratti i nuclei si addensano maggiormente attorno ai vasi in modo da formare, a volte dei veri mantelli cellulari. Il polimorfismo dei nuclei spicca specialmente in alcuni tratti, mentre in altri predominano i nuclei a tipo fusato od ovalare. Eccezionalmente si rinvengono nuclei gigantì: non si osservano figure cariocinetiche. Alle varie forme dei nuclei corrisponde una varietà di dimensioni nell'intero corpo cellulare, sempre di forma fusata, a volte allungatissima. La sostanza fondamentale interfibrillare in alcuni punti è rigonfia per jalinosi, la quale, nei tratti in cui è più spiccata, interessa anche gli elementi fusati fibrillari. In pochi tratti limitari il tessuto neoplastico assume un aspetto mucoide (fig. n. 5). Non si osserva nell'interno del tessuto neoplastico la presenza di nervi nè di cellule ganglionari.

Concludendo: la straordinaria ricchezza di nuclei, il loro polimorfismo, la loro tendenza ad aggrupparsi attorno alla parete dei vasi, come pure la diversa forma e lunghezza dei fusi cellulari e la estensione dei processi degenerativi a carico degli elementi

del tumore inducono a ritenere che si tratti di un *sarcoma fibroblastico ricco di vasi a pareti in degenerazione jalina, in molti punti tanto numerosi da conferire al tessuto un aspetto angiomatoso.*

RIASSUNTO.

L'A. illustra dal punto di vista clinico ed anatomopatologico un caso di tumore extramidollare intradurale che ha dato luogo a particolari rilievi per:

1) il decorso notevolmente lungo con scarsa sintomatologia clinica per molti anni, pur trattandosi di un tumore di natura maligna;

2) per lo speciale aggravarsi dei sintomi dopo l'iniezione di lipiodol, ciò che costituisce una limitazione ragionevole di questa indagine ai casi nei quali la clinica deponga per l'opportunità di un intervento chirurgico;

3) per l'esito assai favorevole della Roentgenterapia, mentre l'intervento chirurgico era stato necessariamente parziale;

4) per la rarità anatomica del tumore stesso rappresentata da un sarcoma fibro-blastico a tipo angiomatoso.

30 ottobre 1930.

Nota. — Non ho creduto opportuno pubblicare in estenso la bibliografia sull'argomento essendo stata raccolta nella recente monografia di Boschi e Gori: *Compressioni midollari.* Edizione Luigi Pozzi, Roma.

III.

Ospedale Civile di Venezia - Divisione Medica II[a] (Prof. Jona).

Considerazioni sul linfogranuloma maligno.

Prof. Giuseppe Jona e dott. Giacomo Dalla Torre.

Pochi mesi or sono comunicammo, in una delle Sedute scientifiche del nostro Ospedale, qualche considerazione sul *linfogranuloma maligno*, dichiarando che non tanto intendevamo di aggiungere conclusioni nuove alla conoscenza di questa forma morbosa, quanto di portare il contributo dei nostri casi, diligentemente studiati dal punto di vista clinico ed anatomo-istologico, all'una piuttosto che all'altra delle varie teorie che ancora si contendono il campo in molti capitoli della forma.

Con gli stessi intendimenti, veniamo ora a dar ragione, con un qualche dettaglio, dei vari punti della nota riassuntiva pubblicata allora sul nostro giornale (*Giornale Veneto di Scienze Mediche*, 1931).

1° « *Il l. g. m. è forma ben definita, così dal lato clinico che anatomo-istologico; tra le tante adenopatie sistematizzate, in mezzo alla congerie di forme che furono comprese sotto la denominazione di morbo di Hodking, il l. g. m. costituisce una forma nosografica completamente autonoma. In un buon numero di casi ne è possibile la diagnosi per criteri diretti (distribuzione e comportamento delle plejadi ghiandolari colpite, febbre e suo tipo, anemia secondaria ecc.), ma uno solo ne è il criterio patognomonico: il reperto biopsico del tessuto di Sternberg* ».

Non ci soffermiamo a lungo su questo punto, che è pacifico per la maggior parte degli AA. recenti.

Crediamo che l'autonomia del l. g. risulti evidente nei casi *puri*, in quei casi cioè in cui non solo decorso clinico e reperto anatomico presentano i fatti fondamentali, che ormai si ritengono tipici per tale forma, ma nei quali pure mancò la coesistenza di fenomeni clinici o di lesioni anatomiche, di natura diversa da essa, o che si possano supporre tali.

La ricca casistica che si è andata accumulando negli ultimi anni, ha permesso di distinguere un gruppo di tali casi, in cui resta esclusa qualsiasi compartecipazione di eziologie note e sicuramente riconoscibili (particolarmente tubercolosi e sifilide, e poi sporotricosi e lepra) in cui restano escluse compartecipazioni di strutture istologiche ormai classiche (sarcoma e linfosarcoma, endotelioma, linfadenosi, mieladenosi, forma di Gaucher), in cui restano escluse determinate sindromi cliniche, particolarmente ematologiche, e sopratutto la leucemia.

In due casi (e particolarmente nel caso S. E. di cui ci occuperemo più innanzi) l'intero decorso da noi seguito, dalle prime fasi del morbo sino al reperto anatomico, ci siamo trovati in tali condizioni di osservazione fortunata. Da essi particolarmente traemmo la convinzione delle linee ben nette di questo quadro nosografico, contraddistinto essenzialmente dai caratteri della adenopatia (di volume oscillante, conglomerata, ma non fissata ai tessuti, di consistenza varia, ma parenchimale, elastica nelle parti recenti e che sono in attualità di evoluzione) dalla febbre a tipo ricorrente, dal tumore di milza cronico, ma di volume ampiamente oscillante, dalla negatività dei reperti batteriologici del sangue, dal decorso, a tappe di durata varia, ma fatalmente progressivo e letale.

Fedeli al piano modesto di questa nostra nota, non ci soffermeremo sui dettagli di questi caratteri fondamentali del l. g., dettagli assai importanti, ma già descritti e vagliati, specialmente nelle due belle monografie nostrane, quella di Trenti e quella di Della Volta e Patrizi.

Qui aggiungiamo solo che questi caratteri, i quali dal punto di vista della patologia, hanno potuto disegnare nettamente il quadro nosografico, invece non sempre danno alla clinica sufficienti criteri diagnostici, e ciò talora per la difficoltà del loro rilievo (p. es. quando l'adenopatia si inizia e procede, talora a lungo, non palpabile, nei gangli dell'addome, o quando il tumore di milza, non debordante, può essere assodato solo da una minuziosa percussione) sia perchè il quadro sintomatico non sempre è completo, e quando non lo è, il l. g. pur messo in discussione, non può differenziarsi con sicurezza dalle altre forme più o meno affini.

È allora che il reperto biopsico, se positivo, può rappresentare il criterio patognomonico. Crediamo che il tessuto di Sternberg, quando è presente coi suoi caratteri fondamentali della cellula polinucleata tipo Sternberg e delle cellule epitelioidi circostanti, non mascherato dall'insieme degli altri elementi che vi sono commisti e talora lo soverchiano, (linfociti, eosinofili, cellule plasmatiche, mastzellen) sia veramente patognomonico. Come diremo più innanzi, noi crediamo alla netta distinzione della cellula di Sterneberg da quella di Langhans, e crediamo che la possibilità, dimostrata dalla casistica, che esse coesistano in uno stesso linfoma, sia dovuta alla coesistenza di 2 processi distinti, il linfogranulomatoso e il tubercolare.

Affermato ciò, dobbiamo però dire all'incontro che il reperto biopsico non sempre ha questi caratteri precisi. Anzitutto, sappiamo che anche in

processi a natura istologica ben definita, la fortuna ha gran parte nel far cadere, in un esame biopsico, sopra punti utili alla diagnosi. Inoltre sappiamo come siano proprie al processo l. g. fasi diverse, che possono far cadere l'esame in punti che rispondano allo *stadio fibroso*, ad aspetto jalino o a reazione amiloide, oppure in *zone necrotiche*: stati istologici, che, pure avendo nel l. g. un qualche carattere che li differenzia dai reperti analoghi di altri processi, sono ben lungi dall'essere patognomonici.

E non basta ancora. Lo stesso tessuto l. g. in piena vitalità, ha varietà istologiche che ne rendono, secondo i casi, ora facile ora mal certa la diagnosi; nella forma prevalentemente *essudativa*, ci potrà apparire in molti punti un processo infiammatorio indifferente, in cui il vario prevalere di cellule plasmatiche, o di eosinofili, o di linfociti, potrà farci pensare all'uno piuttosto che all'altro di tali altri processi, e solo in circostanze particolari potrà condurci ad ammettere il l. g.

E anche nella forma produttiva, che pure è assai più caratteristica, succede che è p. es. straordinariamente variabile il numero delle cellule polinucleate di Sternberg le quali, in alcuni casi, gremiscono il tessuto, in altri casi sono rarissime, così da poter sfuggire alla ricerca biopsica, oppure vi si presentano in fasi iniziali (con solo doppio nucleo, o talora con nucleo unico, grande, lobato, corpo protoplasmatico voluminoso) le quali richiedono occhio esercitato per essere riconosciute come tali.

Ma non basta ancora: vi sono reperti di forme, pur produttive, alquanto atipici, come ci accade in un caso nostro, interessante sotto più punti di vista e già descritto da uno di noi (Dalla Torre) in cui la biopsia di una linfoghiandola mammaria dimostrò un tessuto di tipo neoplastico (elementi di tipo endotelioide con numerose figure cariocinetiche) che fece propendere per la diagnosi di neoplasma, mentre l'autopsia e l'esame istologico completo dimostrarono il linfogranuloma. Questo caso era poverissimo di cellule giganti, le quali nel reperto biopsico mancarono completamente.

Da questi reperti di tessuto granulomatoso atipico debbonsi poi distinguere nettamente quelli, che dimostrano la coesistenza, in un tessuto fondamentalmente granulomatoso, di un vero processo neoplastico. Ceresoli illustrando due casi in cui si presentò tale evenienza, critica le precedenti osservazioni di granulomi con « evoluzione neoplastica » e giudica doversi limitare la descrizione di neoplasma con linfogranuloma (processo quest'ultimo di natura infiammatoria) solo a quei casi in cui l'atipia cellulare e l'invasione tumultuosa non lasciano adito a dubbio alcuno, e che rappresentano con certezza l'esistenza di due processi distinti.

Crediamo di associarci completamente a questi concetti.

2° *Il linfogranuloma maligno è un processo infiammatorio.*

Il linfogranuloma non appartiene nè alle iperplasie nè alle neoplasie, ma è essenzialmente un processo infiammatorio. Lo dimostra l'andamento clinico, con i suoi periodi febbrili, con il suo tumefarsi accessionale della milza e del fegato, lo dimostra il reperto istologico, che lo pone tra i processi granulomatosi, con i fatti produttivi e i fatti essudativi, i primi più caratteristici, ma presenti sempre anche i secondi, che testificano anche maggiormente il carattere infiammatorio. Lo dimostra infine il carattere del tumore splenico, esistente sempre, anche quando (e non raramente) non è infiltrato

dal granuloma, e presenta allora i netti caratteri istologici del tumore di milza infiammatorio.

La maggioranza degli autori ha accettato oggidì il concetto che il linfogranuloma maligno sia un processo di natura infiammatoria, però anche tra i recentissimi vi è tuttora qualche parere discorde. Levin dallo studio di 500 casi di linfogranulomatosi e sarcomatosi è stato portato a concepire le due forme morbose come fasi di una stessa entità patologica del gruppo dei tumori; ammette però la possibilità che abbia preceduto una flogosi cronica delle stazioni linfatiche. Anche Laubry considera la linfogranulomatosi come un processo inizialmente infiammatorio e localizzato ad un dato territorio ghiandolare, che poi si generalizza e si fa maligno per la sovrapposizione di un processo di tipo sarcomatoso. Come appoggio a tale teoria porta l'osservazione di embolie microscopiche di tessuto granulomatoso per usura di pareti vasali e l'esistenza nel fegato di nodi granulomatosi di origine autonoma, accanto ad altri che, per la loro situazione, debbono interpretarsi come metastatici. Tali dati noi crediamo abbiano un valore dimostrativo molto limitato. Ammettiamo benissimo che il linfogranuloma maligno, proliferando all'intorno dei vasi sanguigni, possa usurarne la parete e penetrare nel lume divenendo punto di partenza di embolie che, attecchendo nel punto di arrivo, dieno origine ad un nuovo nodo granulomatoso.

Tale evenienza frequente nei tumori, frequente nelle leucemie, può mostrarsi anche nella stessa tubercolosi, processo sicuramente di natura infiammatoria. Così in un caso di nostra osservazione (di cui conserviamo ancora la serie dei preparati, e che ci è apparso eccezionale per la sede primitiva e per la via di diffusione, ma però di sicura interpretazione) il focolaio tubercolare primitivo era rappresentato da un focolaio caseoso intraepatico, sotto forma di un lungo e grosso filone in parte caseoso in parte calcificato, in pieno spessore dell'organo. Di là frammenti caseosi, risaliti per la via delle sovraepatiche, erano andati ad embolizzare piccoli territori disseminati del polmone, dove potemmo cogliere i fini emboli caseosi quasi polverulenti nel lume di arteriole polmonari, e, nel territorio circostante (congesto ed emorragico, a guisa di infarto) una fine recentissima eruzione miliare.

Questi dati, tratti dalla nostra esperienza anatomo-patologica, ci fanno apparire completamente verosimile l'interpretazione che un processo infiammatorio granulomatoso possa determinare a distanza l'attecchimento di nodi sotto forma di metastasi, senza volere per ciò, come fanno gli autori francesi, ricavarne da questo il carattere di neoplasia. E per ciò che riguarda più concretamente il linfogranuloma, noi diremo più innanzi come, nella milza di uno dei nostri casi, poco colpita dal l. g., ci sia accaduto di cogliere, in più di un punto, disseminato, la presenza di una cellula di Sternberg, libera, in uno spazio rispondente a un seno della polpa, in pieno tessuto splenico, conservato nella sua struttura fondamentale. Non potemmo a meno di considerare tali elementi (aventi in sè caratteri quasi specifici) come cellule granulomatose circolanti, arrestatesi là, e suscettibili di divenir punto di partenza della formazione di un nodo granulomatoso, come effettivamente constatammo, sotto forma di qualche nido cellulare giovanissimo, nella milza stessa e in un ganglio.

Consideriamo questi fatti, come importanti per una interpretazione più intima del l. g. e del suo meccanismo di diffusione, ma però in sè stessi non atti a differenziarne la natura, infiammatoria o neoplastica, perchè, ripetiamo, ogni diligente osservatore (e la letteratura è ricca di questi dati) avrà potuto

una qualche volta, cogliere in atto l'embolizzarsi di elementi specifici, così nei tumori come nelle infiammazioni. Con che, non vogliamo compromettere il concetto generico del linfo-granuloma, quale neoproduzione sistematizzata dall'apparecchio reticolo-endoteliare, ovunque questo si trovi: l'accettare l'insorgenza autoctona dei singoli nodi granulomatosi, dovunque ci sono elementi r. e. non esclude la possibilità di fenomeni embolici e metastasici nel senso descritto. I fatti naturali sono meno rigidi e meno esclusivisti, che non le nostre concezioni.

I caratteri che portano a ritenere il linfogranuloma maligno un processo infiammatorio sono molti e convincenti. In primo luogo il decorso sempre febbrile: rarissimi sono i casi riportati dalla letteratura in cui sia mancato ogni movimento febbrile della temperatura. Quantunque variabile da caso a caso, la febbre tende ad assumere un andamento ondulante o ricorrente veramente caratteristico. Febbre havvi anche nei neoplasmi, ma in un numero certamente limitato di casi rispetto la frequenza dei neoplasmi, e senza una fisionomia propria. In quello dei nostri casi che, a epicrisi completa, consideriamo il più puro e il più tipico fra quanti ne osservammo (caso S. E.), avemmo una febbre ricorrente a curva classica e se confrontiamo questo caso con quelli della letteratura, riteniamo che questa è la vera febbre del linfogranuloma cosicchè essa, alla sua volta, quando esiste come tale, diventa un criterio diagnostico di fondamentale importanza. Sono più facili a verificarsi nelle forme infiammatorie anche le profuse sudorazioni che accompagnano la discesa termica in questi casi tipici di l. g.

In quanto al carattere produttivo od essudativo, della specifica infiammazione l. g., noi non pensiamo affatto a contestare che il primo prevalga, e che ad esso appartenga ogni manifestazione istologica più caratteristica del l. g. Così pure riconosciamo che — all'incontro — non vi ha alcun processo produttivo, e non vi ha, si può dire, alcun neoplasma che non presenti qua e là nel suo seno, qualche manifestazione infiammatoria o irritativa, nettamente essudativa. Ma è questione di proporzioni: cellule epitelioidi e cellule di Sternberg sono di sicura origine istioide; possono esser tali alcune categorie di cellule plasmatiche, di Mastzellen, di eosinofile; ma sono descritti casi in cui tratti estesi del tessuto, o tutto quanto il tessuto, ovunque cade l'esame, apparisce costituito o per lo meno intensamente infiltrato di cellule di sicura migrazione vasale, mentre è fatica rintracciare un fondo epitelioide, e la cellula di Sternberg o manca o è rarissima. Eppure si tratta di casi che, considerati da un punto di vista epicritico completo, clinico ed anatomo-istologico, sono indubbiamente l. g. veri.

Questa possibile vasta partecipazione o questa possibile assoluta prevalenza dell'elemento essudativo, pare a noi altra ragione a considerare il l. g. come appartenente alle infiammazioni. Sotto questo punto di vista, non si comporta diversamente la tubercolosi, la quale ha, rispetto al l.granuloma, la fortunata chiarezza patogenetica, dovuta a un bacillo specifico e a una sicura inoculabilità nell'animale; ma che, rivestendo essa pure i due aspetti: produttivo ed essudativo, fu disconosciuta nella sua unità e nel suo carattere, fino alla scoperta dell'agente specifico.

Ma il fatto che a noi pare capitale per avvalorare il concetto di processo infettivo del l. g. è il tumore di fegato e di milza accessionale. Si nota infatti, per concorde affermazione di quasi tutti gli autori, che il volume del fegato e della milza è variabile nello stesso soggetto: aumenta durante i periodi febbrili, decresce nelle apiressie, nelle apparenti soste del processo gra-

nulomatoso, anche quando non si modificano le tumefazioni ghiandolari; lo constatammo nei nostri casi, e in forma particolarmente evidente nel caso S. E.: si potrebbe pensare che la riduzione di volume dei due organi ipocondriaci fosse in relazione al regredire di noduli granulomatosi indovati in essi; ma ciò possiamo escludere sia per la rapidità di questi mutamenti, sia con l'osservazione delle dette oscillazioni in casi, in cui all'autopsia essi organi erano immuni da localizzazioni granulomatose così macro- che microscopicamente dimostrabili. Per ciò il tumore splenico deve considerarsi come un tumore infettivo, e di tale infatti ha le caratteristiche. Nel fegato si trovano infiltrazioni di cellule rotonde negli spazi portobiliari, quali sono descritte, ad esempio, nel tifo (linfomi tifosi di Curchmann), ed iperemia arteriosa.

Del carattere infettivo della milza è chiara dimostrazione la descrizione che ne possiamo dare in due casi di nostra osservazione nel primo dei quali mancò nella milza ogni localizzazione granulomatosa, e nel secondo non ve ne fu che qualche iniziale localizzazione, riconoscibile solo all'esame istologico.

Caso S. V. — A debole ingrandimento la capsula appare leggermente ingrossata; i setti fibrosi sono piuttosto grossi e sclerotici, la polpa diffusamente congesta ed emorragica con apparato follicolare bene riconoscibile, sebbene leggermente ridotto. A forte ingrandimento la polpa dimostra un reticolo in cui si vedono in generale conservate le fibrocellule parietali, ma i cui prolungamenti sono in molti tratti granulosi, frammentati, come fossero in via di dissolversi; nelle maglie stanno elementi normali della polpa ed elementi voluminosi, in funzione macrofagica, assai più abbondanti che di norma (vedi fig. 1). Gli elementi della polpa abbondanti, in parte sono conservati, in parte invece, a focolai, presentano una estesa necrosi, di modo che i contorni ne sono sfumati, il protoplasma è granuloso o incolorabile, il nucleo completamente scomparso. I macrofagi numerosi contengono detriti granulosi, emazie più o meno scolorate, spesso numerose, assai scarso pigmento. Tra le maglie del reticolo sono visibili anche vari frammenti cellulari o nucleari, ombre di emazie, emazie frammentate. L'apparato follicolare è assai meglio conservato e presenta una modica infiltrazione di elementi polinucleati a nucleo frammentato che si mischiano scarsamente tra gli elementi di carattere follicolare: anche qui però sono abbastanza numerosi gli elementi con frammentazione nucleare ed elementi più piccoli in funzione fagocitaria. Non havvi alcun punto in cui si noti atipia di tessuto o accenni a formazione di noduli granulomatosi. Vi sono poi, disseminati, focolai emorragici con completa distruzione della polpa e formazione di piccole cavità.

Fig. 1. — Caso S. V. Tumore di milza infiammatorio. Numerosi elementi della polpa in eritrofagocitosi. (Kor. oc. 3, obb. 7).

Caso S. E. — Su vasti tratti e per sezioni scelte qua e là dalla quasi totalità dell'organo è perfettamente riconoscibile la struttura dell'organo nella sua capsula e setti leggermente ispessiti, nel suo apparecchio follicolare regolarmente distribuito ed alquanto iperplasico, nella polpa i cui caratteri sono particolarmente morbosi per una diffusa dilatazione dei seni, per un disseminato processo di tumefazione e necrosi degli elementi della polpa, e degli elementi dei cordoni, per la copiosa fagocitosi sia di emazie più o

meno alterate, sia di residui nucleari, per l'abbondante caduta degli elementi nei seni più o meno distesi. Questi caratteri la rendono presso a che identica a quella del caso precedente e corrispondente ai caratteri istologici del tumore infiammatorio cronico di milza. Oltre a ciò dobbiamo notare l'esistenza di focolai necrotici nei quali però è ancora riconoscibile la struttura del tessuto su cui la necrosi è caduta, e cioè si possono riconoscere ancora i caratteri del tessuto splenico, solo che il massimo numero degli elementi lascia distinguere soltanto il contorno, un protoplasma evanescente e talora un residuo nucleare.

Si scorgono poi delle sezioni vasali distese, a pareti rivestite da endoteli essi pure quasi tutti necrosati e lume occupato da sottilissima trama fibrinosa: evidenti trombosi semplici di vene, causa del processo necrotico o partecipi di esso. In questo reperto, rappresentante l'immagine più diffusa del reperto splenico non vi è nulla che partecipi del processo linfogranulomatoso. Però l'osservazione attenta dimostra in qualche punto la presenza di elementi e di formazioni che crediamo dovere in realtà attribuire al linfogranuloma. Fummo sorpresi di constatare in pieno tessuto splenico la presenza di elementi isolati che non possiamo a meno di ascrivere al linfogranuloma. Infatti libere nel lume di qualche seno della polpa, trovammo in qualche raro punto, cellule singole (v. fig. 2) per volume, per forma, molteplicità, tingilibità, disposizione dei nuclei, identiche alle cellule di Sternberg che sono poi dimostrabili in gran numero nel tessuto linfogranulomatoso delle ghiandole dello stesso caso. Qualcuno di questi elementi vedemmo qua e là alla periferia di follicoli ove, accanto a questi, talvolta si disponevano elementi del tutto diversi da quelli della polpa, poliedrici, a protoplasma ben tingibile, a confini netti, a nucleo grande, elementi evidentemente giovani, identici alle cellule epitelioidi dei nodi granulomatosi ghiandolari, come se fossero l'inizio d'uno di tali nodi in mezzo ad un tessuto conservante diffusamente i caratteri del tessuto splenico.

Fig. 2. — Caso S. E. Tumore di milza infiammatorio. Una cellula di Sternberg, isolata, in un seno della polpa. (Kor. oc. 3, obb. 7).

Ricordiamo qui che in questo secondo caso (S. E.) erano state praticate due volte a molti giorni di distanza iniezione endomuscolare di adrenalina ottenendo una splenocontrazione, evidentissima alla palpazione. Il conteggio dei globuli bianchi dimostrò un variare del numero di questi da 2600 a 8100, una volta, da 3000 a 4200 l'altra. Anche tali dati portano a ritenere che il tumore di milza fosse in relazione ad uno stato di congestione di carattere infettivo, pur dando naturalmente al risultato della spleno-contrazione adrenalinica quel valore di sicurezza relativa (come nota Dominici in uno studio riassuntivo dell'argomento) più del quale difficilmente la clinica può chiedere. Il reperto anatomico confermò questo dato clinico, dimostrando l'assenza di veri nodi granulomatosi. Nei riguardi poi della formula leucocitaria determinata prima e al massimo della splenocontrazione essa dimostrò delle variazioni nulle, persistendo la polinucleosi neutrofila con linfopenia.

Nella letteratura non sono rari casi, simili ai nostri, di linfogranuloma maligno in cui, accanto a nodi evidenti negli altri organi, mancò una partecipazione della milza sotto forma di focolai granulomatosi. Però sempre la milza è descritta come ingrossata, congesta, con seni ripieni di sangue, abbondanza di macrofagi, zone di necrosi della polpa. In uno studio recente di Terplan e Mittelbach, dedicato alla anatomia patologica della linfogranulomatosi, è descritta particolarmente la milza: ora, in molti casi, tra cui uno ad andamento acuto, mancavano in essa focolai granulomatosi e solo si aveva

macroscopicamente aumento di volume, microscopicamente immagini di iperplasia semplice del reticolo della polpa, presenza di leucociti e plasmacellule nei seni, estesa eritrofagocitosi, come nel tifo.

In un caso (caso 27°) si poteva scorgere al margine dei follicoli iperemici singole cellule mono-binucleate come chiara proliferazione delle cellule del reticolo, una immagine cioè analoga a quella da noi notata nella milza del 2° caso descritto più sopra e che abbiamo cercato ritrarre nella figura.

3° *Individualità etiologica della linfogranulomatosi maligna.*

Il linfogranuloma maligno è un processo granulomatoso specifico, indipendente dalla tubercolosi. La prova di ciò è data dai casi, assolutamente puri, in cui il processo l. g. si svolge dal principio alla fine con caratteri distinti dai processi tubercolari, e in cui esame istologico e prova biologica sono riusciti completamente negativi rispetto alla tubercolosi. La prova è data anche dalla anergia tubercolinica che è la regola nel l. g. m. nel quale la reazione epidermica o intradermica alla tubercolina suole essere nulla. La interpretazione di questa anergia è ancora incerta ma probabilmente essa è analoga ad altre anergie per la tubercolina, di carattere negativo, come quella che si presenta transitoriamente nel morbillo o in alcune altre malattie acute o in dati periodi di alcune malattie croniche; ben difficilmente potrebbe essere ascritta in favore della natura tubercolare del processo.

Come abbiamo illustrato nel precedente capitolo, la concezione che il linfogranuloma maligno rappresenti un processo infiammatorio è accettata dalla maggior parte degli autori, in base alle caratteristiche cliniche ed anatomoistologiche. Però sulla natura di questo processo infiammatorio manca l'accordo.

Vi sono ancora sostenitori della teoria che l'agente etiologico della forma in discussione si debba identificare nel *Cornynebacterium granulomatotis maligni*, individuato da Negri e Mieremet nel 1913. Di recente, Sussi, in un caso di linfogranuloma intestinale, mise in evidenza nei linfatici dilatati, ammassi di bacilli difteroidi, la cui ricerca fu invece completamente negativa in seno al tessuto specifico. È un reperto quindi di dubbio significato; ci sembra ch'esso appoggi piuttosto l'opinione di coloro (Cunningham) che ritengono i bacilli difteroidi un reperto del tutto accidentale.

Più numerosa è la schiera di coloro che considerano il linfogranuloma maligno una forma di tubercolosi ad andamento particolare: alcuni lo chiamano attenuato, ma sarebbe un'attenuazione ben strana, poichè il decorso della forma l. g. è sempre mortale, mentre è di osservazione corrente la guarigione clinica di processi dovuti sicuramente al comune bacillo di Koch. Altri dicono il l. g. dato dagli elementi filtrabili del virus tubercolare (Martinolli ed altri), ed associabile a fatti di tubercolosi tipica.

Diremo poi di questa ultima evenienza. Qui esprimiamo la nostra convinzione che il linfogranuloma maligno debba esser tenuto distinto dai processi di natura tubercolare. Lo dimostra anzitutto, come già ricordammo, il carattere sempre maligno, mortale, della forma, che nessuna terapia fino ad oggi è riuscita a dominare; se fosse una forma di tubercolosi, dato l'andamento in genere lento, cronico che riveste il l. g., si dovrebbe avere un qualche percento di guarigioni, come si vede avvenire nelle forme sicure di tubercolosi ad evoluzione analoga.

È pure importante il carattere della febbre che ha molto spesso un anda-

mento quale non si suole osservare nella infezione tubercolare, cioè un tipo nettamente ricorrente o ondulante.

Certo anche questi due tipi possono aversi nella tubercolosi (la quale è capace di dare qualunque forma di curva febbrile), ma però eccezionalmente, mentre per il linfogranuloma, la febbre ricorrente è la più comune e la più tipica; la osservammo in quasi tutti i nostri casi: in due di essi, lunghi periodi di febbre (continua, remittente) erano separati da altrettante lunghe tregue di completa apiressia; in un altro caso, periodi febbrili ad alte piressie si alternavano a periodi di piccoli movimenti febbrili (tipo veramente *ondulante*). In due casi la febbre fu irregolarmente intermittente.

In favore dell'autonomia del l. g. sta ancora il fatto che numerosissimi, (staremmo per dire in maggioranza) sono i casi in cui l'autopsia e l'esame istologico accurato non svelano nessuna traccia di pregresso processo tubercolare (neppure sotto forma di quelle cicatrici polmonari, specialmente dell'apice, o di quelle calcificazioni di ghiandole ilari, che sono così comune reperto di autopsia) e che il successivo innesto di tessuto granulomatoso nella cavia non determina d'ordinario tubercolinizzazione dell'animale. Per lo più l'innesto di tessuto l. g. riesce indifferente ai comuni animali d'esperimento, come noi pure constatammo: quindi il germe del l. g. deve ritenersi che, contrariamente a quello delle tubercolosi, o non è patogeno per tali animali, o, per palesare la sua azione patogena richiede di esser inoculato con particolare tecnica.

Il fatto di massima importanza è, ancora, il modo di reagire dell'organismo del linfogranulomatoso alla tubercolina. Si deve a Bastai l'osservazione che la cutireazione alla tubercolina vecchia di Koch è negativa, e ciò anche nei soggetti già colpiti da qualche processo di natura tubercolare. Nei nostri casi pure essa fu costantemente negativa. La origine di questa anergia è ancora discussa: certamente non è l'anergia assoluta dei non infetti che si deve ritenere esista solo nei lattanti di poche settimane di vita; non è neppure l'anergia negativa secondo Hayeck, quale si ha nei casi gravi di tubercolosi per insufficiente reazione organica, perchè tale comportamento si ha in soggetti in ancora buone condizioni generali; ma piuttosto deve interpretarsi come una anergia legata a speciali condizioni umorali indotte dal processo linfogranulomatoso le quali inibiscono la manifestazione dello stato di allergia tubercolare, in cui la maggioranza dei viventi si trova. Tale anergia deve sicuramente compararsi a quella che si presenta nel morbillo, scarlattina e altre malattie a decorso cronico.

Recentemente il Rotta della scuola del Micheli ha studiato il comportamento dell'allergia tubercolinica nel decorso della roentgenterapia.

L'A. potè osservare comparsa, dopo radioterapia, di intensa reazione alla iniezione intradermica di tubercolina in soggetti in cui prima del trattamento la stessa avea avuto risultato negativo. Poichè nel contempo il processo linfogranulomatoso si mostrava beneficamente influenzato dal trattamento radioterapico (regressione dei nodi granulomatosi, rifiorire dello stato generale) egli giudicò legata la ricomparsa dell'allergia tubercolare al miglioramento del processo granulomatoso, non alla entrata in azione di qualche focolaio tubercolare; infatti in alcuni dei casi studiati esistevano segni netti di pregressa infezione tubercolare che però non dimostrò alcuna reviviscenza dopo la radioterapia sia al controllo clinico che a quello radiologico.

Concludendo pare a noi che la somma dei fatti porti a negare alla anergia tubercolinica, nella linfogranulomatosi maligna, valore di dato proba-

tivo per la natura tubercolare della forma stessa, e anzi deponga in senso opposto.

4) *Linfogranulomatosi e tubercolosi; processi coesistenti.*

È da ritenersi che al l. g. m. si associ con una certa frequenza la tubercolosi, così da portare talora ad una intima commistione dei due tessuti, e da permettere (come può avvenire anche nel cancro) che in uno stesso preparato, perfino in uno stesso campo microscopico, possa associarsi tessuto di Sternberg e follicolo tubercolare. Questa frequente associazione dei due processi dà spiegazione dei casi (del resto tutt'altro che frequenti) in cui il l. g. m. lasciò riconoscere bacilli o granuli di Much, o diede, col trasporto negli animali, origine a processo tubercolare.

Autori di alto valore ammettono la natura tubercolare della linfogranulomatosi, basandosi su reperti positivi sia istologici, che batteriologici e biologici: questi dati di fatto sono però suscettibili di interpretazioni varie.

Anzitutto per ciò che riguarda l'esistenza di processi tubercolari spenti nel soggetto morto per linfogranulomatosi pare a noi che a questo fatto non si possa dare maggior valore per la etiologia, di quello che si dà alla dimostrazione degli stessi processi tubercolari in casi di neoplasma.

I reperti di granulomi tubercolari accanto ad altri nettamente linfogranulomatosi, come la riproduzione (raramente ottenuta) di un tessuto tubercolare coll'innesto nella cavia di frammenti di tessuto granulomatoso, trovano la loro spiegazione esauriente nella coesistenza nello stesso soggetto dei due processi morbosi, linfogranulomatosi e tubercolosi. Ricordiamo i casi descritti da Jona col nome di tubercolosi terminali, tubercolosi cioè che compaiono all'estremo di un processo morboso letale, sia di natura neoplastica, che diversa (nefrite, cirrosi epatica, broncopolmonite, ecc.). Fra i molti casi studiati è degno di menzione uno, citato a dimostrazione della insospettata frequenza della tbc. terminale, la cui diagnosi talora può essere puramente microscopica. L'esame istologico di un ganglio dell'ilo epatico in un caso di sarcoma del retto con enorme metastasi epatica (esame praticato per illustrare il caso sotto altri punti di vista) lo dimostrò tutto infiltrato di giovanissimi tubercoli, nei quali la ricerca del bacillo di Koch riuscì positiva. È evidente che in tal caso i due processi erano indipendenti etiologicamente, mentre quale predisponente allo sviluppo acuto, terminale, del granuloma tubercolare era logico invocare l'azione tossica, cachetizzante che dal neoplasma si diffondeva sui tessuti vicini. Altrettanto, riteniamo possa la linfogranulomatosi determinare condizioni tali in seno ai tessuti da attivare bacilli tubercolari latenti in focolai clinicamente spenti, o anche da permettere l'attecchimento di germi provenienti dall'esterno. Nel caso 13° della casistica di Trenti (caso che uno di noi potè seguire durante la degenza nella clinica medica di Roma) all'autopsia si trovò, oltre una linfogranulomatosi addominale e mediastinica, una eruzione di tubercoli miliarici in entrambi i polmoni. Inoltre all'esame microscopico delle linfoghiandole peribronchiali accanto alle lesioni granulomatose si rinvennero i segni caratteristici delle lesioni tubercolari con cellule giganti tipo Langhans e con reperto positivo del bacillo di Koch. Non furono praticate ricerche biologiche negli animali con materiale proveniente dall'autopsia; ma è da ritenersi che si avrebbe avuto una tubercolizzazione dell'animale anche introducendo poltiglia di tessuto puramente granulomatoso e ciò per la bacillemia tubercolare. E non sarà ozioso ricordare pure il caso descritto di recente da Sussi. L'A. intervenendo per ileo parziale sull'ad-

dome di una giovane donna da tre anni in cura per fatti polmonari apicali bilaterali, trovò una massa grossa come una testa d'uomo, bernoccoluta, occupante il piccolo bacino, aderente alla vescica e inglobante nella sua parte superiore una ansa dell'ileo; il peritoneo parietale e viscerale appariva disseminato di numerosi piccoli nodi grigiastri. Fu asportata la massa resecando un tratto della parete vescicale e l'ansa intestinale; l'esame istologico della massa dimostrò che si trattava di un tessuto nettamente granulomatoso, l'esame di alcuni dei nodetti peritoneali li dimostrò tubercolari. La prova biologica nella cavia dava, in quella inoculata con nodetti tubercolari, sviluppo di una tubercolosi miliare con tipiche cellule di Langhans e bacilli acido-resistenti; in quelle inoculate col tessuto granulomatoso nessuna alterazione (le cavie furono sacrificate dopo uno-tre mesi) nè delle ghiandole nè dei vari organi; in questa mancò pure la dimostrazione di germi acidoresistenti o gramresistenti. L'A. infatti avea notato nel tessuto granulomatoso l'esistenza di ammassi di piccoli bastoncini gramresistenti con estremità più o meno arrotondate, difteriformi, racchiusi sempre in cavità rivestite da cellule endoteliali ed interpretate come spazi linfatici. È evidente in questo caso che l'eruzione tubercolare era recente e da collegarsi con i focolai di calcificazione rinvenuti all'autopsia nei due apici: ora come ammettere eguale etiologia per due processi che così diverso comportamento dimostrarono all'esame istologico e batteriologico, nonchè alla prova biologica? E l'A. infatti ritenne di escluderlo.

Foulon e Lesbre nella loro relazione alla società di anatomia patologica di Parigi (seduta del 16-4-1931) riferirono di un caso di linfogranulomatosi in cui fu asportato dall'ascella del p. un pacco ghiandolare formato da ghiandole linfogranulomatose e da ghiandole caseose tubercolari; nelle prime microscopicamente si dimostrarono tipiche cellule di Sternberg, nelle seconde cellule di Langhans, non bacilli di Koch. L'inoculazione nella cavia non dette alcuna reazione ghiandolare per nessuno dei due tipi di ghiandole. Gli autori avanzano delle interessanti ipotesi a spiegazione di questa abbastanza strana evenienza: può pensarsi che la presenza di una linfogranulomatosi, in certe condizioni, modifichi la virulenza abituale del germe tubercolare e impedisca lo sviluppo delle lesioni abituali? Se poi in entrambe le lesioni patologiche è veramente in causa il germe tubercolare, perchè mentre determinava una forma di caseosi nell'uomo, non agiva sulla cavia?

Gli stessi autori usando dei terreni anaerobi ebbero sviluppo, da frammenti ghiandolari, di forme filtranti streptococciche, che però si ebbero pure da gangli neoplastici; secondo gli AA. ciò era prova del microbismo latente ganglionare, causa, secondo essi, il più delle volte, della tubercolosi della cavia. A questo microbismo latente si deve forse collegare anche la dimostrazione nel tessuto granulomatoso di granuli acido o gramresistenti.

5° *Classificazione del linfogranuloma maligno. Il linfogranuloma a forma anemica.*

Le modalità anatomico-cliniche del granuloma ne fecero riconoscere varii tipi; la classificazione più comune è fondata sulla distribuzione topografica dei nodi: forma periferica (cervicale, cervicoascelloinguinale), forma mediastinica, forma addominale (colle sue varietà splenomeseraica e gastrointestinale), forma cutanea. In realtà si impone anche un altro criterio di classificazione e cioè il meccanismo d'azione, in quanto il linfogranuloma può agire prevalentemente ora per l'imponenza delle sue masse, e le turbe mecca-

niche che ne derivano, ora per l'azione tossica che esso determina, anche se costituito da scarsi e piccoli nodi. L'azione tossica, in questi casi, si esercita in modo vario, ma più specialmente sulla ematosi: quando questa è gravemente colpita, si ha una vera varietà clinica di linfogranuloma a forma anemica, in cui la deglobulizzazione è enorme, affatto sproporzionata alla massa del granuloma, e tale da rappresentare essa il principale, se non l'unico coefficiente, determinante la morte.

Rari sono i casi in cui il processo granulomatoso si manifesta con il quadro classico della diffusione a tutte le stazioni ghiandolari; per lo più predilige questo o quel territorio dell'economia. Dalla descrizione di questi vari tipi clinici, è sorta una classificazione basata sulla distribuzione topografica dei nodi granulomatosi, classificazione che con qualche variante, è riportata da tutti i trattatisti:

forma periferica (cervicale, cervico-axillo-inguinale);

forma mediastinica (di cui è discussa oggi la primitività ed unicità della localizzazione);

forma addominale (varietà splenomeseraica, gastrointestinale);

forma cutanea.

Non è nostro intendimento illustrare le caratteristiche di queste varie forme cliniche, importanti a conoscersi per il riconoscimento diagnostico del singolo caso. Esse furono ben descritte dai varii autori che ebbero campo di fissare per primi la fisionomia di queste singole localizzazioni prevalenti.

Però noi crediamo che oltre al criterio della localizzazione si imponga, quale criterio classificatore, anche il meccanismo d'azione del linfogranuloma. È infatti evidente che ora si impone l'azione meccanica che le masse granulomatose esercitano, su organi vitali, ora l'azione tossica sul metabolismo corporeo. Del primo tipo è esempio chiaro la localizzazione mediastinica (sia o no primitiva ed unica come oggidì si tende a negare): masse più o meno voluminose possono determinare una sintomatologia gravissima a carico delle vie circolatorie e respiratorie sì da condurre a morte.

Invece si è all'azione tossica, cachetizzante, analoga a quella di certi neoplasmi (particolarmente gastrici) che si deve la morte in altri casi in cui lo sviluppo granulomatoso è relativamente modico. Abbiamo paragonato l'azione tossica del granuloma a quella di certi neoplasmi gastrici ed invero come esiste un cancro gastrico a forma anemica (in cui cioè domina il quadro dell'anemia, grave, e il cancro gastrico, solo sospettato, non si dimostra che all'autopsia talora sotto forma di semplice ulcera neoplastica) così esistono forme di linfogranuloma in cui il quadro sintomatologico è dato esclusivamente, o in grande prevalenza, dalla grave anemia.

Vorremmo considerare questi casi come costituenti una vera varietà di *linfogranuloma maligno a forma anemica.* Di esso citiamo qui un caso di lunga osservazione clinica, e di diligente studio istologico.

S. E., stuccatore. Padre morto di tbc. intestinale a 43 anni; null'altro di notevole negli ascendenti e nei collaterali. L'infanzia e la puerizia del p. non furono caratterizzate da alcuna affezione degna di rilievo. A 24 anni (nel 1926), risiedendo in zona malarica presentò periodi di febbre continua, remittente (con massimi sino a 40°) che si prolungavano per una settimana circa; la somministrazione di chinino non modificava l'andamento termico e la ricerca del parassita malarico ripetuta più volte era sempre stata negativa. Ad un periodo di benessere ed apiressia in cui lo stato generale notevolmente scaduto si era ripreso, seguì nella primavera 1927 nuova serie di periodi febbrili con contemporaneo decadimento. Migliorato nell'inverno 1928, stette bene dal marzo al maggio, ma nel maggio doveva rimettersi a letto con febbre elevata, continua, oscillante intorno

ai 39°, accompagnata da disturbi gastrici, stitichezza. Poichè le sue condizioni si aggravavano, entrava per la prima volta nella II Divisione Medica il 15 luglio 1928: aveva allora 26 anni.

Colpiva sovratutto l'intenso pallore della cute e delle mucose; stato di astenia estrema. Notavasi inoltre lieve edema delle parti declivi e cospicuo aumento di volume del fegato (sporgente due dita sotto l'arco costale sulla emiclaveare con bordo liscio, duro, indolente), e della milza, il cui polo inferiore era palpabile due dita sotto l'arco, duro, e un po' dolente. Nessun abnorme sviluppo di plejadi ghiandolari. La febbre che all'ingresso raggiungeva i 39°,2-39°,8 rapidamente decrebbe per lisi, sì da aversi l'apiressia al 7° giorno di degenza.

L'esame del sangue praticato al 10° giorno dall'ingresso (15 luglio 1928), quando già il miglioramento era avviato, dava Gl. rossi 2.200.000, Gl. bianchi 2000, indifferente la formula leucocitaria. Il 7 agosto 1928, era dimesso essendo le sue condizioni generali buone; milza e fegato non più sporgenti; i globuli rossi, in soli 20 giorni erano saliti a 4.500.000, i bianchi a 8000, emoglobina 50, V. Gl 0,55 (Widal, emocultura, negative): la terapia era stata puramente sintomatica.

Dopo due mesi di convalescenza trascorsi in sito montano, ritornava il nostro p. al suo lavoro, apparentemente rimesso. Ma nel gennaio 1929 si manifestava, lenta, progressiva tumefazione delle ghiandole del collo nella sua metà S., successivamente nella metà destra, nel contempo il volto si faceva pallido, esangui le labbra, compariva astenia, malessere generale, cefalea frequente. All'inizio del marzo il quadro clinico era completato da febbre elevata oscillante tra 38° e 40°. Dopo alcuni giorni di osservazione ospedaliera (16-21 marzo 1929) inclinando verso il giudizio di adenopatia tubercolare, fu consigliato il passaggio all'Ospizio a mare di Lido. Avevamo riscontrato allora pallore intenso della cute e delle mucose, stato di nutrizione scaduto, ghiandole della grossezza di fagioli scaglionate lungo il fascio nerveo vascolare del collo, più numerose nella metà sinistra, piccole linfoghiandole in tutte le altre stazioni, fegato palpabile due dita sotto l'arco, milza non palpabile; l'esame del sangue dava Gl. rossi 2.450.000, Gl. bianchi 5100, Hb. 50, formula leucocitaria indifferente. Due mesi di degenza all'Ospedale a mare portarono alla scomparsa delle tumefazioni ghiandolari cervicali e alla ripresa dello stato generale; usciva in condizioni ottime, in grado di riprendere il suo lavoro.

Ma nella seconda metà del marzo 1930 il p. ricominciava a sentirsi fiacco, astenico, nel mentre il volto impallidiva progressivamente; si accompagnava anche febbre elevata sino a 39°. Mentre la febbre liticamente decresceva si rese palpabile una linfoghiandola all'ascella sinistra che aumentò sino al volume di una nòce. La precedente esperienza spinse il paziente a chiedere spontaneamente ricovero all'Ospizio a mare. Colà entrava apiretico il 17 aprile 1930; appariva astenico, profondamente anemizzato (Gl. r. 2.750.000, Gl. b. 5300, Hb. 39). Dopo tre giorni ricomparve febbre che progressivamente salì sino ai 40°; presentava leggera remittenza e si accompagnava a profuse sudorazioni. Le condizioni generali decadevano rapidamente (il 21 aprile i Gl. rossi erano 2.200.000, globuli bianchi 3330, Hb. 32) e i sanitari dell'Ospizio consigliarono il passaggio all'Ospedale Civile. Il 5 maggio rientrava perciò per la terza volta nella nostra divisione profondamente anemizzato (Gl. rossi 1.250.000, Gl bianchi 1500, Hb al Fleisch 15). Resistenza globulare normale; anisocitosi e poichilocitosi dei globuli rossi; non megaloblasti, nè eritroblasti; modica monocitosi. Fegato ingrandito; milza palpabile sotto l'arco.

L'andamento termico presentò delle alternanze di periodi di febbre elevata (durante la quale il numero dei globuli rossi decadeva progressivamente) e di apiressia in cui questo si risollevava. Il fegato si mantenne sempre negli stessi limiti, la milza invece presentò evidenti variazioni del volume, che si riduceva nei periodi di apiressia sì da riuscire impalpabile il polo inferiore dell'organo mentre nei periodi febbrili debordava di un buon dito dall'arco, con un margine rotondo, soffice, leggermente dolente. Venti giorni avanti la morte cominciarono a rendersi palpabili delle linfoghiandole profonde situate sopra l'arcata pubica; nei giorni successivi dei filoni ghiandolari si avvertirono pure alle regioni laterali del collo; ma tutto si mantenne in limiti molto modesti. Il 12 agosto decedeva con il quadro di una profonda e grave anemia colle sofferenze della vera anossiemia. L'ultimo esame del sangue (5 giorni prima della morte) diede: 600.000 gl. r., 3000 gl. b., 10 Hb.). Veniva accompagnato all'autopsia colla diagnosi di linfogranuloma maligno.

L'autopsia dimostrava una epato-splenomegalia; poi una tumefazione delle linfoghiandole inguinali, latero-cervicali, mediastiniche, degli ili polmonari, ma modica sì che tutto il tessuto ghiandolare raggiungeva il peso di non più che 200 grammi. Il midollo osseo costale appariva alla spremitura rosso e quello femorale giallo con isolotti rossi. L'esame istologico da noi condotto su numerosi campioni dei vari visceri dimostrò

un classico tessuto granulomatoso nelle linfoghiandole delle varie stazioni profonde e nei nodetti epatici; esponemmo più sopra il reperto della milza che fu quello di una vera splenomegalia infettiva. Nel midollo femorale si scorgeva un tessuto granulomatoso con numerose cellule giganti e cellule eosinofile, intramezzato da zone di tessuto emopoietico ricco di nodi eritroblastici; notevole era la disposizione perivascolare del tessuto neoformato che in qualche punto pareva quasi sporgere nel lume vasale. Negli strisci del midollo costale, eritroblasti numerosi, mielociti ed altri elementi più immaturi della serie mieloide; negli strisci del midollo femorale oltre ai detti elementi, cellule di tipo granulomatoso come sono state descritte da vari osservatori.

L'analisi dell'evoluzione complessiva di questo caso di linfogranuloma maligno (quattro anni di decorso) fa riconoscere che due sintomi dominarono il quadro clinico: lo stato infettivo (caratterizzato da febbre a tipo ricorrente) e l'anemia profonda. Essi hanno condotto più volte il paziente a versare in gravi condizioni ed infine ne hanno determinato la morte.

Le tumefazioni ghiandolari comparse in alcuni momenti di questo lungo decorso clinico, non assursero mai a tale imponenza da esser di per sè causa meccanica di disturbi, benchè per i loro caratteri di sede e di forme per le loro oscillazioni posti in rapporto ai caratteri generali dell'andamento, ci abbiano fatto porre in vita la diagnosi di linfogranulomatosi. La diretta *causa mortis* fu la fortissima diminuzione dei globuli rossi ridottisi ad un numero insufficiente per permettere quel *minimum* di funzioni vitali compatibili con la vita. (Gl. Rossi 600.000, G. Bianchi 3000, Hb 10).

Il nostro malato morì, infatti, per vera anossiemia in un pallore estremo, in quella condizione di indefinibile, grave, malessere generale, con irrequietudine, polipnea, tendenza al vaneggiamento, che sono proprii alle anemie mortali acute o subacute.

Ordinariamente non è così grave l'influenza che esercita la linfogranulomatosi maligna sulla crasi sanguigna. Per lo più nel sangue circolante è modificata la serie bianca con leucopenia o leucocitosi, con eosinofilia, con monocitosi, in qualche caso con agranulocitosi.

Le piastrine sono per lo più aumentate, ma vi sono dei casi di piastrinopenia con leucopenia, in cui si ebbe il quadro clinico della aleucia emorragica di Frank (casi di Dalla Volta). In quanto alla serie rossa in genere sono più rare e meno gravi le sue alterazioni, così da doversi ritenere che il l. g. m. ha meno tendenza a colpire la funzione eritropoietica del midollo osseo, sia che lo colpisca invadendolo, sia che lo colpisca con una sua azione tossica. Un certo grado di oligoemia è frequente ma sempre contenuto in limiti moderati; rari sono i casi in cui il valore dei globuli rossi scenda intorno al milione. Klima che si è occupato del reperto ematologico nella linfogranulomatosi, descrive come caso di eccezione, uno in cui si aveva Gl. Rossi 700.000 Gl. bianchi 1600, Hb 25, manca il reperto istologico del midollo osseo. Holler e Paschkis di recente hanno ritenuto si costituisca una grave ipoglobulia quando il linfogranuloma invade estesamente la milza, ed hanno ammesso che tale ipoglobulia possa avere ora una origine emolitica per esagerata funzione emocitocateretica della milza, ora un carattere aplastico, attraverso una inibizione ormonica esercitata dalla milza sul midollo osseo. Il nostro caso dimostra che una ipoglobulia imponente può aversi anche al di fuori di una estesa compartecipazione della milza al processo granulomatoso. Neppure lo sviluppo granulomatoso nel midollo osseo era notevole. Quindi riteniamo che la ipoglobulia debba mettersi in rapporto in modo particolare con una azione mielotossica esercitata dall'infezione granulomatosa, azione che è particolarmente grave, sproporzionata alla massa del tessuto granulo-

matoso, in questo gruppo di casi che vorremmo chiamare di l. g. m. a forma anemica.

A confermare ancora una volta questo carattere tossico ricordiamo che in questo nostro caso S. E. (che fu veramente tipico anche sotto questo riguardo) la tendenza profondamente anemizzante si dimostrò sin dall'inizio del morbo, accentuandosi nel modo più grave ad ogni riacutizzazione di esso, e sempre in misura affatto sproporzionata alla massa del tessuto granulomatoso.

Fin dalla prima degenza ospedaliera, in cui mancò ogni manifestazione ghiandolare periferica, e vi fu solo il grave andamento febbrile, con tumescenza di milza e fegato, l'oligoemia fu tale da farci ricorrere col pensiero alle più gravi emopatie sistematizzate primitive, che solo i ripetuti esami del sangue e il decorso ci fecero escludere. D'altronde le oscillazioni nel comportamento della crasi sanguigna furono così ripetute, e così ampie, e così rapide, da non potersi conciliare con gravi trasformazioni granulomatose dell'organo ematopojetico, mentre si spiegano bene con uno stato tossi-infettivo di esso: ci basta ricordare, a titolo di esempio, che nella sua prima degenza, il malato in una fase di miglioramento passò in soli 20 giorni, da 2.200.000 globuli rossi a 4.500.000 e nell'ultima in un mese da 1.250.000 a 3.000.000. In questi casi adunque (e solo in questi) l'azione anemizzante è fondamentale, ha carattere tossi-infettivo, contraddistingue tutti i periodi del morbo, ne rappresenta il fenomeno più grave, ed è essa che determina la morte.

Un altro quadro tossico grave può manifestarsi a carico del sistema nervoso. Nel corso del linfogranuloma furono già descritte sindromi gravi del cervello, del midollo, delle meningi, dovute per lo più a particolari localizzazioni di nodi linfogranulomatosi.

Qui vogliamo accennare alla possibilità di una polinevrite tossica, quale si verificò due volte e con due quadri diversi nel nostro malato F. M.; e cioè: in una prima degenza ospedaliera, con rachialgia e ischialgia bilaterale (veramente atroci, tali da rendere necessario largo uso di morfina, e che si calmarono in una ventina di giorni col migliorare dello stato generale, il quale permise l'uscita del malato in buone condizioni, dopo due mesi di degenza); e poi *nella seconda degenza* (chiusa con l'esito letale) col quadro di una tetraplegia con dolori lungo i tronchi nervosi.

Non potremmo escludere (come diremo più innanzi) che allo scoppio della sindrome abbia contribuito l'azione dei raggi X, col rapido disfacimento di parte delle masse granulomatose, e conseguente tumultuosa messa in circolo di materiale necrotico; ma anche dato questo, ciò non può rappresentare che una modalità, o meglio una esagerazione, di un meccanismo d'azione, proprio del processo morboso in sè.

Comunque, anche accettato tutto ciò, non vorremmo per questo elevare la sindrome a varietà della forma morbosa linfogranulomatosa, come invece abbiamo proposto per il gruppo ad anemia grave. Infatti, qui, sebbene la polinevrite si sia manifestata due volte, e con indiscutibile gravità tuttavia essa fu ben lungi dal costituire la sindrome dominante, non impresse il proprio marchio a tutto il decorso morboso, non rappresentò la *causa mortis*.

Nè ci consta che da altri sieno stati descritti casi, in cui l'essenza del morbo fosse *larvata* da una sindrome così fatta.

6º *Varietà di decorso del linfogranuloma maligno.*

Il linfogranuloma può avere un decorso acuto, subacuto, o cronico; questo ultimo a durata varia, presenta costantemente tappe di arresto, migliora-

menti, ricadute, ma l'esito è sempre la morte, e questa avviene in un periodo fra uno e cinque anni; casi di decorsi più prolungati possono prestarsi a obbiezioni varie.

Il linfogranuloma a decorso acuto è ricordato da tutti gli autori, ma i casi descritti come tali sono molto pochi: una decina circa ne raccolgono Dalla Volta e Patrizi. Sono forme in genere ad inizio brusco con fenomeni generali notevoli, febbre per lo più elevata, tumefazione non costante delle linfoghiandole periferiche: in qualche caso (Heissen) si ha il quadro di una sepsi e solo l'autopsia e l'esame istologico precisa la diagnosi. Per tali forme acute è sempre da avanzarsi il sospetto che l'inizio clinico del processo morboso non corrisponda a quello anatomico, ma che questo sia di molto precedente e si abbia avuto sino a quel momento un decorso silenzioso. Vediamo infatti molte volte forme a decorso cronico presentare ad un dato momento, per cause che ci sfuggono, una evoluzione rapida con fenomeni generali gravi sino alla morte.

Sfugge, crediamo, a tali obbiezioni, un caso, di nostra osservazione recente, che si svolse tutto in un periodo di quattro mesi, con andamento a tipo settico: esso rientra nelle forme sicuramente acute, e merita di esser descritto, anche per l'aspetto non frequente del quadro iniziale.

S. F. donna di a. 70, ammala bruscamente nell'ottobre u. s. con febbre, tumefazione dell'arto inferiore destro, turgore della safena, dolenzia provocata alla pressione, in vicinanza al suo sbocco nella crurale, e sul tronco della crurale. Vien fatto giudizio di flebite della crurale, su terreno varicoso, e trattata come tale.

Malgrado l'assoluto riposo, le unzioni di collargolo, iniezioni di omnadina, di elettrargolo, di vaccino antistreptococcico, non cede nè l'edema, nè la febbre; anzi poco dopo, i fatti si stabiliscono anche nell'arto inferiore sinistro.

L'esame toraco-addominale è all'inizio affatto negativo.

L'esplorazione rettale riesce pure negativa: l'esplorazione ginecologica, dimostra utero un po' ingrossato, ma libero, e portante un fibroma sottosieroso del volume di un mandarino: il ginecologo (prof. Guicciardi) esclude ogni fatto di compressione dell'organo sulle grandi vie venose, ogni sospetto di lesione maligna dell'organo, ogni partecipazione di esso al processo in corso.

La forma decorre monotona per tre mesi, coi persistenti cospicui edemi degli arti inferiori, (diffusi sino alla radice della coscia, e poi alla regione lombo-sacrale, e alla parte infero-laterale dell'addome) col movimento febbrile, continuo, remittente al mattino e esacerbantesi la sera, in alcuni periodi, sino a 39° e più, altre appena sino ai 37°,8.

L'esame del torace si mantiene negativo.

Il fegato è modicamente ingrossato, milza sporgente dall'arco. Funzioni gastro-intestinali, torpide: orina normale.

Le comuni reazioni agglutinanti riescono negative, l'emo-coltura negativa, la formula del sangue, indifferente, con lieve polinucleosi, lieve eosinofilia (7 %), modica oligoeritrocitemia.

A metà gennaio si manifesta una ghiandola alla regione sopraclaveare destra, che si trasforma ben presto in un pacchetto di ghiandole conglomerate, di consistenza elastica, mobili, indolenti. Dopo poche settimane lo stesso fatto si stabilisce a sinistra, e poi si manifesta una grossa ghiandola, avente gli stessi caratteri, all'ascella sinistra, e raggiunge in breve il volume di una noce.

Dal gennaio, le forze tendono a decadere rapidamente: ai 28 febbraio *obitus*.

L'autopsia viene negata.

Ci par difficile pensare ad altro processo che non sia il linfogranuloma maligno, diagnosi, che, dopo l'oscuro andamento del primo periodo, venne da noi formulata, non appena si manifestarono le prime ghiandole alla regione sopraclaveare destra, seguite rapidamente dalle altre plejadi di sinistra. Infatti, l'assenza di ogni fatto viscerale, nel mentre invece si faceva palese l'adenopatia in sedi multiple, obbliga a rimanere nel campo delle adeno-

patie sistematizzate primitive: un'adenopatia tubercolare, sub-acuta, letale, senza lesioni viscerali in persona vecchia è tra le cose più improbabili; la leucemia è esclusa dall'esame del sangue, la sarcomatosi è pure da escludersi perchè dà massa ghiandolare assai più voluminosa, e che aderisce e infiltra i tessuti vicini e più raramente dà febbre.

Soltanto il l. g. maligno, a forma acuta, risponde completamente all'andamento descritto.

È da ritenersi che le prime ghiandole colpite, sieno state le retro-lombari, determinanti la compressione sulla cava, e gli edemi persistenti, attribuiti in una prima fase a un processo flebitico.

Ci sembra che il caso, ancorchè sprovvisto del controllo anatomico, si presenti di così grande evidenza, da autorizzarci a considerare che nella forma addominale del l. g. maligno, accanto alla varietà *spleno-meseraica* e *gastro-intestinale*, deve pure essere considerata una terza varietà clinica: la *retrolombare* capace di manifestarsi per buon tratto del suo decorso coi soli fatti di compressione.

Il linfogranuloma a decorso cronico è quello che ordinariamente si osserva; negli altri nostri casi la malattia durò da uno a cinque anni con periodi di latenza anche cospicui. Sono consacrati nella letteratura casi di decorso molto più prolungato, anche 14 anni. Ma in tali casi a decorso così prolungato, la diagnosi di linfogranuloma maligno fu posta generalmente nell'ultimo periodo della malattia e fu indotto che anche i fatti morbosi presentati in un 1° tempo appartenessero al quadro del linfogranuloma. Così è nel caso 4° delle osservazioni di D'Arbela e Brancaleoni in cui era stato diagnosticato un aumento di volume notevole della milza 11 anni prima della comparsa di linfoghiandole al collo, queste di natura certamente granulomatosa; la milza all'autopsia dimostrò nodi granulomatosi. Va notato che la febbre sarebbe comparsa solo negli ultimi 3 anni di vita cioè contemporaneamente alla insorgenza delle masse ghiandolari granulomatose.

7° *Il problema eziologico.*

Il problema eziologico è ancora completamente oscuro. Nessuna delle forme batteriche o protozoiche descritte da vari autori ha resistito alla critica. Lo risolverà l'avvenire o coi dati morfologici o con i mezzi colturali, o con le prove biologiche. Tentativi di colture potranno forse riuscire su mezzi colturali nuovi, p. e. ispirati dalla cognizione che il virus si sviluppa bensì dal tessuto reticoloendoteliale, ovunque risieda, ma elettivamente, talora esclusivamente, da quello dei gangli linfatici.

Da quello che siamo andati esponendo risulta chiara la nostra convinzione che la linfogranulomatosi maligna sia un processo infettivo il cui agente patogeno è ancora sconosciuto. È ben probabile che esso non sarà messo in evidenza, se non attraverso innovazioni nella tecnica di colorazione, nei mezzi culturali, nelle manualità per l'inoculazione di tessuto granulomatoso nell'animale. Abbiamo già accennato ai numerosi germi messi in evidenza da vari osservatori e al loro dubbio valore come agenti patogeni della linfogranulomatosi; abbiamo pure discusso sull'interpretazione da darsi ai reperti biologici di processi tubercolari ottenuti inoculando nell'animale frammenti di tessuto granulomatoso, e a quelli di tessuto granulomatoso inoculando materiale tubercolare. Non vi ritorneremo sopra ora, ma ci limiteremo a descrivere i pochi nostri reperti.

In un caso di tipica linfogranulomatosi furono prelevati all'autopsia frammenti di ghiandola granulomatosa e, dopo 24 ore di ghiacciaia mantenuti

in soluzione fisiologica, innestati in cavie parte intraperitonealmente, parte nella regione interscapolare (Prof. Fabris).

Due cavie morirono nei primissimi giorni con visceri normali; una terza (inoculata in regione interscapolare) morì dopo 40 giorni e si trovò nella regione interscapolare una linfoghiandola come grano di miglio con centro necrotico contornato da tessuto fibroide. Una quarta cavia infine inoculata per via intraperitoneale morì dopo tre mesi e si rinvennero visceri sani e linfoghiandole omentali e ascellari ipertrofiche; in tali linfoghiandole all'esame istologico si rinvenne, accanto ad una ipertrofia apparentemente semplice, dei noduli a struttura tubercolare tipica (centro caseoso con orlo a pulviscolo cianofilo e periferia ad elementi epitelioidi con abbozzi di cellule di Langhans).

Per l'interpretazione di questo reperto isolato ci riferiamo a quanto esponemmo più sopra sui rapporti tra l. g. m. e tubercolosi.

Abbiamo sperimentato l'inoculazione di sangue di granulomatoso, nel peritoneo delle cavie. Una cavia uccisa 45 giorni dopo che le era stato introdotto nel peritoneo un cc. di sangue citratato prelevato dalla vena del braccio di un linfogranulomatoso durante una alta piressia non mostrò alcuna lesione, nè macro nè microscopica. Altre cavie furono inoculate con sangue puro (cc. 1) prelevato in analoghe condizioni; ma all'autopsia non si dimostrarono lesioni di natura specifica (bensì ipertrofia semplice delle linfoghiandole viscerali, denutrimento).

Ma le linfoghiandole ipertrofiche di una cavia uccisa 17 giorni dopo l'inoculazione diedero un reperto istologico che merita una particolare descrizione.

Lo riportiamo dalle nostre note:

Il tessuto gangliare appare diffusamente iperplasico; i seni corticali sono bene conservati, pervi; i cordoni sono spessi per ricco sviluppo dell'elemento linfocitario. I centri germinativi sono rarefatti spogli di mitosi e con tendenza a sostituzione con tessuto indifferente. Gli elementi istiocitari appesi al finissimo reticolo, così dei seni, come della polpa tendono a farsi voluminosi, sporgenti e a presentare delle modificazioni strutturali molto caratteristiche. Alcuni conservando all'incirca forma e volume dell'endotelio acquistano però una particolare omogeneità e chiarezza del protoplasma, mentre il nucleo si impiccolisce e si fa intensamente tingibile. Accanto a questi, altri elementi, conservanti analogo aspetto del protoplasma, ma notevolmente più voluminosi, si presentano occupati da una serie di corpiccioli ben delimitati, rotondeggianti, intensamente tingibili, circondati per lo più da una sottile areola chiara, di volume vario, ma tutti piccoli e più o meno perfettamente rotondi, talora con, talora senza, un corpo che ricorda il nucleo; i più caretteristici ricordano una formazione a rosetta di uno sporozoario (v. fig. 3). Fuochettando si riconosce la forma globosa degli elementi e la ricchezza di queste formazioni che si succedono nei vari piani dell'elemento. Di tali elementi che mostrano uno stretto rapporto con gli elementi istiocitari, ve ne hanno in tutta la superficie di sezione, sia verso la corteccia che verso il centro, non però abbondanti.

In alcuni punti il tessuto ghiandolare è tempestato da una serie di corpiccioli rispondenti ai caratteri morfologici e tintoriali di quelli intracellulari, ma invece sono extracellulari appoggiati alle sottili maglie connettivali o apparentemente liberi negli spazietti linfatici. Nel ricercare la eventuale derivazione di queste formazioni granulari da elementi nucleari dobbiamo dire che,

sebbene si osservino delle formazioni nucleari tendenti alla scissione diretta e alla frammentazione, non abbiamo potuto sorprendere una vera frammentazione dei nuclei; resta però in noi l'impressione che tale ne sia il meccanismo di produzione.

L'importanza di dette figure istologiche sta oltre che nella singolarità dell'immagine, nel fatto di esser già state messe in evidenza formazioni analoghe nelle sezioni di tessuto tipicamente linfo-granulomatoso.

Brusa infatti nel 1921 in una linfoghiandola asportata dalla regione laterocervicale destra di un bimbo affetto da linfogranulomatosi, oltre alla presenza di un tipico tessuto di Sternberg con cellule giganti e numerose figure cariocinetiche, espressione di una grande attività proliferativa, notava la presenza di corpiccioli rotondi od ovali della grandezza varia da 2 a 6 micron, alcuni omogenei, altri presentanti una massa cromatica rotondeggiante, dall'aspetto di un vero nucleo, talora centrale, più spesso eccentrica o affatto periferica; più spesso tali formazioni erano contornate da un alone chiaro; talora apparivano libere nel tessuto granulomatoso, più spesso incluse in grosse cellule di aspetto endoteliale. Il numero dei suddetti corpiccioli era in alcuni punti grande, ma senza che si potesse osservare una predilezione per questa o quella parte di tessuto. Tali formazioni, visibili già con la semplice colorazione ematossilina-eosina, erano più evidenti se colorate con la fucsina fenicata o con il metodo di Pacinotti per la colorazione dello sporotrichum Beurmani. I descritti corpi furono considerati da taluno come dei probabili parassiti protozoari, e ne fu ventilata la possibile importanza come agenti etiologici della forma granulomatosa.

FIG. 3. — Linfoghiandola di cavia inoculata con sangue di linfogranulomatoso. Due elementi istiocitarii simulanti forme parassitarie. (Microfotogr. Kor. oc. 4, ob. 1/15 imm. omog.).

Dalla Volta (1921) in una delle due linfoghiandole asportate chirurgicamente dalla regione latero-cervicale di un linfogranulomatoso, rinvenne, in mezzo al tessuto granulomatoso, grossi elementi cellulari (tre, quattro volte quelli circostanti) con un corpo protoplasmatico a confini per lo più ben definiti, non omogeneo e contenente nel suo interno una formazione per lo più rotondeggiante od ovalare, trasparente, dall'aspetto di una voluminosa vescicola jalina, nettamente delimitata nella sua circonferenza periferica, contenente piccole masserelle di sostanza fortemente tingibile, ravvicinabili per le qualità tintoriali alla cromatina nucleare, di forma irregolare e di grandezza variabile, disposte per lo più senza alcun ordine in numero di due,

tre o più, e situate in piani differenti. Discussa la ipotetica natura protozoaria di tali formazioni, concluse con il ritenerle come il prodotto di una grave degenerazione nucleare idropica, che, colpendo elementi in riposo e in varie fasi di divisione, creava immagini mostruose le quali e per il volume cospicuo assunto e per i processi di metacromasia delle singole parti, mostravano strette analogie con figure di corpi estranei e specialmente con parassiti protozoari.

Brandt (1929) in uno studio d'insieme sulla linfogranulomatosi descrisse l'esistenza nella polpa, in rapporto con il reticolo e rispettivamente con l'avventizia dei capillari, di grosse cellule rotonde sovrariempite (vollgepfropft) con piccoli nuclei di linfociti, rotondi, ricchi di cromatina, fagocitati. Lo stesso nucleo delle cllule fagocitanti è situato eccentricamente e appare spesso di forma irrgolare. Cellule affatto simili potè riconoscere in un preparato tratto da un tipico nodulo linfatico tubercolare. Giunge perciò alla conclusione che tali formazioni cellulari non si possono considerare come caratteristiche del linfogranuloma maligno, ma semplicemente come cellule irritative del reticolo con forti proprietà macrofagiche.

A noi pare che, se l'immagine offerta da tutte queste formazioni in discussione potè sedurre qualche osservatore ad interpretarle quali forme di sporulazione di qualche protozoo o di qualche fungo inferiore, una più pacata osservazione porta a considerarle come quasi sicura espressione di frammentazioni nucleari, legate a processi di degenerazione nucleare. Molto più dubbia ci sembra l'interpretazione data dal Brandt, per quanto nel nostro caso la coesistenza alle grosse cellule di aspetto idropico, di formazioni libere di aspetto nucleare, potesse far considerare le granulazioni intracellulari niente altro che i corpuscoli liberi fagocitati. Ma con tale interpretazione si accorderebbe poco il fatto che corpuscoli liberi e cellule diciamo così in fagocitosi, non coesistono nello stesso punto.

Brusa in una successiva pubblicazione sulla linfogranulomatosi non insiste sulla interpretazione delle formazioni notate nel suo caso come appartenenti ad un protozoo indeterminato.

Non crediamo di associarci alle conclusioni di Dalla Volta dando a queste figure istologiche significato di abnormi processi di mitosi nucleare; crediamo però degno di interesse il fatto che tali cellule sono state messe in evidenza nelle ghiandole linfatiche di una cavia in cui era stato inoculato il sangue di un linfogranulomatoso. E avanziamo l'ipotesi, fondata sugli anzidetti reperti della letteratura, che il virus del linfogranuloma maligno, presente nel sangue e pervenuto nella cavia, vi avesse prodotto uno stato irritativo del tessuto reticolo endoteliale delle linfoghiandole, preludio alla formazione di un tessuto granulomatoso.

8) *Il problema terapeutico.*

Nessuna medicazione si è dimostrata specifica. L'intervento chirurgico, anche su manifestazioni iniziali e circoscritte, è di dubbio esito. Arsenicali e radioterapia sono spesso efficaci, ma con effetto transitorio. La radioterapia può talora determinare acutizzazione di decorso o comparsa di gravi fenomeni tossici. Tentativi opoterapici non hanno dato risultato.

Sino al momento attuale il decorso del linfogranuloma maligno è chiuso fatalmente dalla morte, non essendosi dimostrata alcuna terapia capace di vincere il processo morboso. L'intervento chirurgico non può dare risultati decisivi, se si considera il carattere sistematico che riveste il linfo-

granuloma maligno nonchè la possibilità di contemporanee localizzazioni viscerali. Qualche autore ha ritenuto anzi veramente dannoso l'uso del bisturi, perchè in tal maniera verrebbero aperte nuove vie linfatiche all'infezione e si avrebbe un rapido aggravamento del malato. Si arriva così a condannare persino la biopsia; noi non crediamo si debba arrivare a questo estremo; la biopsia, se necessaria alla diagnosi, non può che esser utile al malato, guidando eventualmente (tubercolosi, lue, actinomicosi) con criterio sicuro, alla opportuna terapia. L'asportazione chirurgica del tessuto granulomatoso ha pur tuttavia qualche rara indicazione; vogliamo alludere a quei casi in cui si può precisare l'origine esogena dell'infezione e si può accertare con una relativa sicurezza la unicità della localizzazione periferica. Tale fu il caso, divenuto ormai classico, descritto da Viola, di un giovane chirurgo infettatosi durante una biopsia e in cui comparve una adenite epitrocleare, riconosciuta poi tipicamente linfogranulomatosa. In questo caso una cura arsenicale (arsacetina) completò favorevolmente il trattamento curativo.

L'arsenico occupò ed occupa un posto molto importante nella terapia medicamentosa del linfogranuloma maligno, somministrato in varie preparazioni (liquore arsenicale del Fowler, cacodilato di sodio, arsacetina, arsenobenzoli) e sono registrati dei successi però sempre, purtroppo, temporanei.

Benefici sono stati descritti da vari autori usando svariati preparati (manganese, bismuto, oro colloidale, ferro, iodio); ma devesi sempre porre il quesito se la regressione del processo morboso sia stata spontanea piuttosto che legata al medicamento impiegato. Ricordiamo a questo proposito, a conferma di ciò che già si desume da numerosi casi della letteratura, che il nostro malato S. E., per ben 4 volte, sotto la semplice azione di una cura ricostituente, o forse soltanto per virtù delle naturali energie di reazione, passò in pochissimi mesi (talora in poche settimane) da uno stato di notevole gravità alle condizioni più buone, tali da concedere la ripresa del lavoro.

Merita un puro accenno la vaccino- e la sieroterapia in relazione all'isolamento di ipotetici agenti patogeni (corynebacterium e bacillus hodgkini).

Nel nostro caso di linfogranulomatosi a forma anemica rivolgemmo gli sforzi alla cura della anemia sia sotto forma di ripetute trasfusioni citratate sia con l'epatoterapia, ma non si ottenne alcun evidente risultato utile.

La radioterapia rappresenta oggi in mani esperte la più efficace terapia che possediamo. Sotto l'azione dei raggi X le masse linfogranulomatose regrediscono sino quasi a scomparire siano superficiali che profonde con scomparsa non solo dei fenomeni meccanici locali, ma con regressione pure dei fenomeni tossinici generali. Durante il trattamento, come ricordano Aubertin, Thoyer-Rozat e Levy, il paziente deve essere sorvegliato nei riguardi dell'andamento termico, delle modificazioni della formula leucocitaria, della diuresi. Talora la radioterapia deve essere sospesa per le gravi reazioni generali che determina anche usandosi dosi refratte e qualche volta si assiste ad una vera attivazione del processo morboso.

Esistono casi in cui la radioterapia non riesce a ridurre le masse granulomatose, ciò specialmente quando prevale il tessuto fibroso su quello giovane neoformato.

Ricordiamo qui il caso di linfogranulomatosi cui accennammo più sopra in cui dopo un trattamento radioterapico si manifestò una sintomatologia piuttosto rara:

F. M., anni 32, gondoliere. Nel gennaio 1927 fu sottoposto a cura jodica per adenite sopraclaveare sinistra, ma senza alcun risultato; le masse regredirono invece con la ra-

dioterapia. Furono praticate due irradiazioni alle regioni latero-cervicali sinistra e destra rispettivamente il 17 e 18 giugno 1927 (una dose eritema per seduta). Il 14 luglio 1927 entrava in ospedale per febbre, dolori alla base dell'emitorace sinistro; si palpavano masse ghiandolari alle fosse sopraclaveari abbastanza voluminose, la milza sporgeva sotto l'arco costale. Il 20 agosto si sottopone a una terza applicazione radioterapica alla sopraclaveare sinistra (una dose eritema); il paziente era apiretico. Verso il 3 settembre cominciò qualche punta febbrile che sempre più si elevò sino oltre 38°. Nel periodo di regressione delle masse granulomatose (però a venti giorni di distanza dalla seduta radioterapica) comparve, rapidamente ingravescente (e insieme con un decorso febbrile) una rachialgia sacrolombare, con irradiazioni dolorose lungo i due sciatici, di una intensità veramente atroce. Non si ebbero allora fatti obbiettivi a carico della motilità, dei riflessi, della sensibilità obbiettiva. Per calmare il malato (che, abitualmente tranquillo esprimeva invece in quei giorni propositi di suicidio per l'intensità del dolore) si dovette ricorrere a dosi generose di morfina. La sofferenza venne scomparendo in una ventina di giorni.

La interpretammo come una radicolalgia tossica.

Nel novembre dello stesso anno essendo comparse altre linfoghiandole a sinistra, nuova serie di radioterapia (3 applicazioni con un'ultima seduta il 3 gennaio 1928) ma non si ebbe alcun beneficio. Nel gennaio stesso ricomparve febbre quotidiana, con dolori alle spalle, e agli arti: alla fine dello stesso mese entrava in divisione. Aveva febbre quotidiana, parestesie (formicolii) al braccio sinistro; erano dolenti alla pressione i tronchi nervosi degli arti. Durante la degenza i dolori lungo i tronchi nervosi divennero spontanei e raggiunsero una intensità tale da rendere impossibile il riposo; si accompagnavano parestesie, diminuzione della forza muscolare cospicua senza contemporanee apprezzabili alterazioni della sensibilità obbiettiva, riflessi notevolmente diminuiti. Negli ultimi giorni di vita si ebbe assenza completa dei riflessi degli arti, non Babinski, tetraparesi spiccata, paralisi vescicale (onde si rese necessario ripetuto cateterismo). In tali misere condizioni decedeva dopo 30 giorni di degenza. Ammettemmo un nuovo e più grave attacco di polineurite tossica in corso di l. g. m.

L'autopsia dimostrò una tipica linfogranulomatosi maligna con principali localizzazioni nel mediastino e alla regione lombo-aortica e alle linfoghiandole sopraclaveari di sinistra, ai polmoni, alla milza, con nodi sparsi nei muscoli toracici. I nodi para-aortici discendevano in un grosso ammasso ad accompagnare l'aorta fino oltre la sua biforcazione, la massa si manteneva però all'innanzi delle radici lombo-sacrali che non erano direttamente lese. Il midollo spinale non dimostrava nulla di anormale, nè in esso nè negli invogli. I dati della autopsia permettevano di escludere che la sintomatologia fosse dovuta a localizzazione del processo granulomatoso nel midollo spinale, evenienza descritta (Urecchia e Goia) e ci confermarono nel concetto già formulato durante la vita del paziente, di una polinevrite prevalentemente motoria di natura tossica. Tale azione tossica deve mettersi in rapporto con l'infezione linfogranulomatosa sia per azione diretta del germe specifico, sia (più probabilmente) per opera di sostanze provenienti dai processi regressivi svolgentisi nei focolai granulomatosi e in tal caso non si può escludere vi abbia contribuito la radioterapia con la sua azione rapidamente necrotizzante (l'ultima seduta aveva avuto luogo pochi giorni prima dell'ingresso del paziente in ospedale).

RIASSUNTO.

1) Il linfogranuloma maligno è processo di natura infiammatoria: lo provano il criterio clinico, il reperto istologico, e particolarmente l'andamento e il carattere infettivo del tumore splenico.

2) Il l. g. è una infiammazione specifica, ma indipendente dalla tubercolosi: lo provano sopratutto i casi, non rari, che decorrono, clinicamente ed anatomicamente, puri, Il l. g. però si associa frequentemente alla tubercolosi, e questo spiega i reperti contradditorii, istologici e sperimentali.

3) Dal punto di vista clinico, nella forma addominale del l. g., accanto alla varietà *spleno-meseraica* e *gastro-intestinale*, è da considerare una varietà *retrolombare*.

4) Nel meccanismo d'azione del l. g. m. bisogna distinguere una forma meccanica ed una forma tossica. Tra queste, è particolarmente grave e a caratteri precisi, il *l. g. a forma anemica*.

5) Due rimangono ancora i veri problemi del l. g.: l'eziologico e il terapeutico. Per l'uno e per l'altro non esistono ancora che tentativi di soluzione, o del tutto errati, o incompleti.

Ottobre, 1931.

BIBLIOGRAFIA.

Oltre i lavori citati nelle monografie di:
TRENTI. Ed. Pozzi, 1925.
DALLA VOLTA e PATRIZI. Ed. Vallardi, 1929,
vedi:
ASKANAZY. Journal de Méd. de Paris, febbraio 1931.
AUBERTIN, ecc. Arch. des Maladies du Coeur, 1930-5.
BRANDT. Virchow Arch., Bd. 272, H 2
BRUSA. Haematologica, 1923, I.
CERESOLI. Ospedale Maggiore, 1931, 3.
DALLA TORRE. Haematologica, 1930, 1°.
DALLA VOLTA. Arch. Pat. Clin. med., 1928, 2°.
D'ARBELA e BRANCALONI. Riv. crit. Clin. Med., 1930, 3-5
DOMINICI. Minerva Medica, 1928.
FOULON e LESBRE. Ann. A. P., 1931, 5°.
JONA. Policlinico, Sez. Prat., 1912.
JONA e DALLA TORRE. Giornale Veneto di Scienze Mediche, 1931.
LAUBRJ. Rev. de Médecine, 1927, 6°.
LEVIN. The Journ. of Am. Med. Ass., 1931, 6°.
KLIMA. Wiener Kl. Woch., 1931, 14°.
MARIN. Minerva Medica, 1927, 16°.
MARTINOLLI. Arch. Pat. Clin. Med., 1929, 8°.
MICHELI. Minerva Medica, 1922, 22°.
ROTTA. Ibid., 1931, 16°.
SUSSI. Pathologica, 1929, pag. 454.
ID. Ibid.
TERPLAN. Virchow Archiv, Bd. 271, H. 3.
URECCHIA e GOLA. La Presse Méd., 1927, 12

RIVISTE SINTETICHE

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal Prof. C. LOTTI

L'eziologia e la patogenesi dei reumatismi.

Rivista sintetico-critica.

Dott. D. FERRANTE, assist. volontario.

Con la parola « reumatismo » si designa tutt'ora una serie numerosa di artropatie acute e croniche, nonchè di affezioni sierose, cutanee, nervose, talune delle quali non hanno fra loro alcun punto di contatto all'infuori di una supposta causa eziologica comune, la cui esistenza però non si è mai riusciti ad accertare. Gli è forse per questo che, specialmente nel campo dei reumatismi cronici, regna ancora una grande confusione e incertezza, malgrado le indagini e le osservazioni che con l'andar del tempo si sono accumulate sull'argomento e nonostante che diverse concezioni, teorie e ipotesi si siano cimentate nell'interpretazione dei fatti morbosi. Gran parte della confusione è dovuta precisamente alla parola reumatismo, che pretende unificare forme morbose che assolutamente non si possono unificare, e perciò qualche moderno autore (Bauer) propone di sopprimerla, perchè dice troppo o nulla, sostituendola caso per caso con termini corrispondenti che consentano una migliore interpretazione delle singole forme.

I termini « reuma » e « artrite » erano adoperati nella medicina greca per designare due diversi gruppi morbosi: col primo s'indicavano in particolar modo le affezioni catarrali delle mucose (respiratorie, intestinali, uro-genitali), provocate da metastasi umo-

rali, cioè da movimenti di umori da una parte all'altra del corpo in rapporto con fattori meteorologici; col secondo s'indicavano tutte le affezioni articolari acute e croniche, particolarmente la gotta. Quindi in origine i due termini servivano a indicare affezioni diverse. In seguito alla parola reuma si dette il significato di malattia da raffreddamento e si confuse con l'artrite. Ne venne fuori così il reumatismo, che con l'andar del tempo assunse un significato sempre più vasto e fu adoperato a designare le più diverse affezioni non solo delle mucose, ma anche delle articolazioni, delle sierose, del sistema muscolare e nervoso, che avessero un qualsiasi rapporto di causa o di coincidenza con agenti meteorici (freddo, umidità, ecc.). Si è quindi venuto formando un gruppo nosologico, che comprende affezioni differenti sia per l'eziologia che per la sintomatologia e anatomia patologica. Le ultime forme, che, in ordine di tempo, hanno preso posto accanto alle altre sono state: la *spondilosi rizomelica* (Bechterew 1892, Marie 1898) e la *sindrome di Chauffard-Still* (Chauffard 1896, Still 1897).

Da molto tempo si è però iniziato nel campo dei reumatismi un lavoro di selezione, che necessariamente è stato lento e difficile, poichè nel tempo stesso che talune forme venivano differenziate e isolate, altre se ne aggiungevano che i progressi della clinica staccavano da altre malattie o da gruppi morbosi. Avveniva precisamente questo: che mentre l'anatomia patologica, la batteriologia e recentemente la roentgenologia si occupavano di selezionare i quadri morbosi reumatici, la clinica li arricchiva di forme nuove.

Sidenham per primo ci dette una descrizione classica del quadro clinico della gotta, che, in seguito alla scopeta dell'acido urico nei tofi gottosi (Wollaston 1797), fu eretta in entità morbosa autonoma sopratutto per merito di Garrod (1859).

Bouillaud nel 1836 scoprì le localizzazioni endocardiche del reumatismo articolare acuto, venendo così a conferire un criterio differenziale a questa malattia, e formulando la seguente legge che fu detta di *coincidenza* e che elevò a malattia autonoma la poliartrite acuta: 1) *nel reumatismo articolare acuto, violento, generalizzato, la regola è la coincidenza di un'endocardite, di una pericardite, di un'endo-pericardite; la loro mancanza è un'eccezione;* 2) *nel reumatismo articolare acuto leggero, parziale, apiretico, la regola è la mancanza di un'endocardite, di una pericardite, di un'endo-pericardite; la loro coincidenza è un'eccezione.* La seconda proposizione di questa legge si riferisce specialmente ai pseudoreumatismi infettivi, ai quali molto probabilmente intendeva accennare Bouillaud, ma che a quell'epoca (1836) non erano stati ancora riconosciuti come tali.

Fu per merito di Bouchard che nel 1881 furono isolate le complicanze articolari delle malattie infettive, ad eziologia nota o sconosciuta, e creata la speciale categoria dei *pseudoreumatismi infettivi o reumatoidi* (Gerhardt). L'aforisma di Bouchard « tutte le malattie infettive possono presentare fra le loro manifestazioni contingenti delle complicanze articolari assolutamente distinte dal vero reumatismo e dipendenti dall'infezione generale dell'organismo » conserva ancor oggi il suo valore.

In seguito i progressi della clinica e dell'anatomia patologica permisero di eliminare successivamente un gran numero di affezioni articolari croniche, che col reumatismo non avevano nulla a che fare sia perchè erano l'espressione di cause morbose ben note, sia perchè rappresentavano complicanze di altre malattie. Si isolarono in tal modo:

1) le *artropatie nervose*, che insorgono come disturbi trofici in numerose malattie organiche del sistema nervoso, come la tabe, la siringomielia, la paralisi infantile, la sclerosi a placche; le *artropatie* consecutive a traumi del sistema nervoso centrale e periferico; quelle *artropatie* che accompagnano le affezioni nervose puramente funzionali;

2) l'artropatia emofiliaca e la peliosi reumatica (Schonlein);

3) l'osteoartrosi ocronotica o alcaptonurica;

4) la sclerodattilia, la sclerodermia, la miosite retrattile e numerose altre affezioni in rapporto con squilibri endocrini.

Nonostante questo lavoro di selezione, il campo dei reumatismi è pur sempre ingombro di una molteplicità di forme, che attendono di essere bene individuate sopratutto dal lato eziologico.

Affezioni talora le più diverse, non aventi fra loro alcun punto di contatto clinico o anatomo-patologico, si trovano aggruppate insieme. Così, fra le forme acute troviamo accanto alle poliartriti la paralisi reumatica del facciale, l'irite reumatica, la corea; fra le forme croniche accanto al reumatismo articolare cronico, l'osteoartrosi deformante, la sindrome di Still, la spondilosi rizomelica, le forme post-infettive, le forme discrasiche, ecc.

E allora sarà lecito domandarsi: che cosa s'intende oggi con la parola reumatismo? S'intende un gruppo di malattie o un gruppo di sindromi? Una tendenza costituzionale o condizionale dell'organismo o di alcune parti di esso verso determinate cause patogene? O non piuttosto una forma particolare di reazione di alcuni tessuti e organi verso

le più svariate causa morbose (infettive, tossiche, allergiche?). Nulla di tutto questo. La parola reumatismo non ha alcun significato preciso, ma ha esclusivamente un valore storico, è una specie di etichetta che serve a tener raggruppate un'infinità di forme morbose, la maggior parte ad eziologia sconosciuta, le quali restano per così dire accantonate in attesa che sia chiarita la loro posizione eziologica. Ora, pur essendo quasi tutti gli autori d'accordo sull'opportunità di sopprimere questa parola, essa tuttavia resiste perchè, nonostante i progressi della clinica, dell'istologia patologica, della batteriologia, la posizione di moltissime forme non è stata ancora chiarita e perchè, sebbene la maggior parte non si somiglino, esistono fra esse molti punti di contatto che riguardano la sede, il decorso, le alterazioni anatomiche e che rendono difficile allo stato attuale, una precisa differenziazione. Fino a quando non saranno ben definite l'eziologia e la patogenesi delle singole affezioni reumatiche, specialmente croniche, e non si sarà in grado almeno per talune di esse di riprodurle sperimentalmente, è vano sperare in una definitiva sistemazione dei reumatismi.

Eziologia dei reumatismi.

Nello studio dei fattori, che condizionano l'insorgenza e lo sviluppo delle affezioni reumatiche, noi dobbiamo tener presente che in un gruppo così complesso e disparato è impossibile parlare di un'eziologia unica o quanto meno unitaria, nota o ignota. Se per talune forme, ad es. i pseudoreumatismi, l'eziologia infettiva o tossi-infettiva è dimostrata; se per altre, come la poliartrite acuta, l'eziologia infettiva è generalmente ammessa pur non essendone dimostrato l'agente specifico, se per altre è invocata la genesi discrasica, tossica e anche allergica, vi sono d'altra parte moltissime forme di origine polieziologica a determinare le quali intervengono fattori molteplici, non sempre dimostrabili.

Il concetto della « non specificità della reazione » (Duvernay), per cui a cause simili corrispondono reazioni differenti e viceversa, spiega molto bene perchè un'articolazione, una volta colpita da un'infezione o da un'intossicazione, anche se completamente guarita, rimane sensibilizzata non solo verso la stessa causa morbosa ma anche verso molte altre. Sul terreno di questa *sensibilità aspecifica* si possono costituire dei complessi patologici nei quali il meccanismo patogenetico è talora messo in azione da una causa di per sè stessa insufficiente (esposizione ad agenti meteorici, traumatismi, ecc.). Se a tutto questo si aggiunge il fatto che molte forme hanno una genesi affatto sconociuta, necessariamente lo studio dei fattori e condizioni che sono alla base delle malattie reumatiche deve presentare notevoli difficoltà.

In genere si suol distinguere i fattori eziologici in: *predisponenti* e *determinanti*.

Fattori predisponenti. — Questi, generalmente, preparano il terreno all'impianto dei germi infettivi o all'attacco delle sostanze tossiche esogene o endogene, oppure intervengono ad aggravare la sintomatologia morbosa o determinano, in certe condizioni e circostanze, una vera *poussée* evolutiva del processo. I più importanti fra i fattori predisponenti sono:

1) *L'età*: Si può dire che tutte le età vanno soggette alle affezioni reumatiche, ma ogni periodo della vita presenta in questo le sue caratteristiche. Così i reumatismi acuti sono più frequenti nella prima metà della vita, i cronici nella seconda metà. Il reumatismo articolare acuto ha il massimo di frequenza fra i 15 e i 40 anni, mentre è eccezionale prima dei 5 anni, diviene raro dopo i 40 (Bouchard) ed è pressochè sconosciuto dopo i 60. Questa diversa influenza dell'età sarebbe particolarmente in rapporto con una condizione fisiopatologica d'indole generale, per cui i processi infiammatori articolari sono frequenti nel periodo in cui i tessuti in genere e le articolazioni in specie sono in stati di sviluppo e di attività funzionale; mentre i processi degenerativi, che sono alla base della maggior parte delle forme croniche, divengono frequenti nell'età in cui si manifesta l'usura della cartilagine articolare.

Pemberton in una statistica elaborata su 159 maschi e 377 femmine ha trovato che le affezioni reumatiche in genere hanno il loro massimo di frequenza negli uomini tra i 16 e i 20 anni e fra i 35 e 40 anni, con un rapporto rispettivamente dell'11,9 % e del 13,7 %; mentre nelle donne la maggiore frequenza si avrebbe fra i 40 e i 50 anni con una percentuale del 14,6 %.

2) *Il sesso*: Il sesso esercita una indubbia influenza sull'insorgenza e sul decorso di talune affezioni reumatiche. Si sa ad es. che la sciatica e la spondilosi rizomelica sono più frequenti nell'uomo; l'osteoartrite deformante e la nevralgia cervicobrachiale lo sarebbero di più nella donna. Weissenbach ritiene che nella donna il reumatismo cronico subisce il contraccolpo di tutti gli episodi che contrassegnano le sue funzioni genitali; così la pubertà, la menopausa, la gravidanza agiscono o dando la spinta ad un

processo cronico o aggravandone uno già in evoluzione. Secondo alcuni però (Bouillaud) i due sessi sarebbero egualmente predisposti, secondo altri (Besnier, Edlefsen) gli uomini lo sarebbero un po' più delle donne. In realtà esistono negli uomini delle condizioni che maggiormente predispongono ai processi reumatici, o che facilmente possono aggravarli: le professioni, i traumatismi, il surmenage fisico o intellettuale, le preoccupazioni d'indole sociale ed economica così frequenti nella vita moderna, sono tutti fattori che indebolendo in tutto o in parte l'organismo (sistema nervoso centrale e periferico, sistema vegetativo), possono da soli o più spesso associati favorire l'insorgenza d'una forma reumatica, o quanto meno creare le condizioni per lo sviluppo e per l'aggravamento di essa.

3) *Fattori meteorologici*: Raro nei climi estremi, il reumatismo acuto è altrettanto più frequente quanto più ci avviciniamo alle zone temperate (Widal), mentre il reumatismo cronico sarebbe più comune, più tenace e più grave sotto le latitudini settentrionali (Weissenbach).

In uno stesso paese la diffusione del reumatismo varia da località a località. Tale differenza è naturalmente in rapporto da un lato con le condizioni di vita delle popolazioni (sviluppo industriale o agricolo d'una regione, diffusione delle malattie epidemiche, condizioni economiche), dall'altro con le condizioni climatiche che predominano in una regione rispetto ad un'altra. I fattori meteorologici sono stati sempre invocati nella genesi delle malattie reumatiche e oggi quasi tutti gli AA. li riconoscono come fattori eziologici predisponenti. Particolarmente al *freddo* e all'*umidità* si attribuisce la maggior importanza nell'insorgenza delle forme reumatiche, mentre al *freddo asciutto* e al vento si attribuisce una certa influenza nell'insediarsi delle affezioni delle vie respiratorie (Bauer).

Bauer distingue l'azione *immediata* dall'azione *mediata* del freddo. La prima si manifesterebbe ad es. quando, dopo una brusca esposizione ad una corrente d'aria fredda, insorgono delle affezioni in modo così rapido che non si può ammettere il concorso di agenti infettivi o d'altra natura. Tali sarebbero i casi di talune nevralgie « a frigore », paralisi reumatiche del facciale, mialgie reumatiche, certe affezioni del nervo radiale che si manifestano in automobilisti quando guidano vetture scoperte. Però il Bauer stesso ritiene che a determinare la forma e la specie della malattia da freddo sia necessario l'intervento di un momento costituzionale.

In quanto all'azione *mediata* del freddo questa si manifesterebbe per via nervoso-riflessa o per via umorale. Nel primo meccanismo interverrebbero specialmente i nervi vasomotori, ma non è ancora chiaramente accertato in che modo si esplichi la loro azione. Si attribuisce, così. all'irritazione vasomotoria l'insorgenza delle « albuminurie a frigore », certe forme di cistite acuta, la comparsa di attacchi stenocardici in individui affetti da angina pectoris. Per via umorale il freddo spiegherebbe la sua azione producendo, secondo alcuni AA. (Strauss, Widal, Stahelin) delle alterazioni istologiche della cute che conducono alla formazione di sostanze, le quali riassorbite determinerebbero per via umorale delle azioni a distanza del tipo della crisi colloidoclasica di Widal. Per spiegare quest'azione a distanza Strauss ha supposto una specie di sensibilizzazione dell'organismo di fronte al freddo. Si spiegherebbero in tal modo alcuni casi di emoglobinuria parossistica, alla quale spesso si accompagnano delle localizzazioni articolari, nonchè certe forme di edema di Quincke, anch'esso provocabile dal freddo.

Pemberton, in uno studio statistico eseguito su 400 soldati, ha trovato che fra i diversi fattori predisponenti l'esposizione al freddo e all'umidità interveniva con una frequenza del 60%.

Egli ritiene che l'azione del freddo e dell'umido si esplichi specialmente sul tessuto muscolare provocando disturbi funzionali locali che interferiscono con i processi normali; espressione di questa interferenza sarebbe l'affezione reumatoide.

Infine vanno ricordate alcune recentissime ricerche che lumeggerebbero altri più importanti aspetti delle modificazioni indotte dal freddo sull'organismo animale. Tullio, sperimentando su conigli sottoposti a bagno freddo (5°) per la durata da 15 a 60 minuti, ha osservato che « in alcuni la temperatura rettale discende rapidamente sino a 21° e gli animali, anche se ravvolti e strofinati con panni caldi, continuano a raffreddarsi e muoiono in un tempo più o meno lungo. Altri, al contrario, resistono a lungo all'azione perfrigerante del bagno freddo e la loro temperatura non discende al disotto di 25°. Questi, tolti dal bagno, ritornano rapidamente alla temperatura normale ». I primi, quelli cioè che non resistono al raffreddamento, hanno un tasso glicemico normale o inferiore a questo, mai superiore e non reagiscono al raffreddamento con un aumento dello zucchero ematico; inoltre, tolti dal bagno, presentano una progressiva diminuzione della temperatura fino alla morte, parallelamente ad una progressiva diminuzione del tasso glicemico. Gli altri, che resistono bene al raffreddamento, hanno invece un tasso

glicemico elevato e presentano col bagno un aumento della glicemia, che persiste a lungo anche dopo il bagno. Questa reazione iperglicemica è specialmente notevole in animali robusti, ricchi di adipe e nutriti con crusca e pane, mentre non si presenta affatto in animali deboli e nutriti quasi esclusivamente con verdure.

Borghi, sperimentando su ratti sottoposti ad applicazioni locali di freddo, ha visto talvolta modificarsi in modo transitorio il pH articolare, ma ha sopratutto constatato una diminuzione evidente nel potere regolatore dei tessuti articolari, dimostrata dall'iniezione endo-articolare di soluzioni acide, per quanto anche questa diminuzione sia di breve durata.

Le esperienze ora citate dimostrerebbero, dunque, che il freddo è capace di determinare reazioni generali e locali: la questione andrebbe approfondita per vedere se e in quanto tali reazioni possano predisporre a processi articolari.

4) *L'ereditarietà*: L'influenza di questa è da alcuni Autori negata, da altri ammessa in ristretta percentuale di casi, da altri infine proclamata della più grande importanza. Bisogna distinguere la trasmissione diretta dell'infezione causale, come potrebbe avvenire ad es. per la sifilide (e forse anche per la tubercolosi) in cui si può avere la ripetizione — evenienza però molto rara — degli stessi processi morbosi sugli stessi tessuti (Weissenbach e Françon); dalla trasmissione indiretta, in cui si ha l'ereditarietà del terreno artritico, cioè di tutto o di parte di quel complesso di disturbi costituzionali, che ancor oggi va sotto il nome di *diatesi artritica* o di neuro-artritismo. Però, secondo recenti A. (Ardillier) maggiore importanza sarebbe da attribuire all'*eredità reumatica* propriamente detta, che sarebbe stata riscontrata nel 70 % dei casi. In altri termini da genitori affetti da malattie reumatiche proverrebbero dei figli con spiccata tendenza a contrarre forme reumatiche.

La questione dell'ereditarietà è molto complessa, e, se non se ne può negare l'importanza, siamo ben lontani dal conoscerne il meccanismo patogenetico. In armonia con quanto si è detto sopra si può pensare alla trasmissione di una particolare « sensibilizzazione aspecifica » dei tessuti articolari verso le più diverse cause morbose, allo stesso modo come si ammette la trasmissione ereditaria della sensibilità allergica.

5) *I traumatismi*: Occorre distinguere i traumatismi *accidentali* dai traumatismi *professionali*. Negl'individui ove esista una tendenza artritica o reumatica, costituzionale o acquisita, il trauma è sufficente a determinare, ma non sempre, l'insorgenza di una poliartrite acuta, d'una cifosi eredo-traumatica, d'una spondilosi rizomelica. La letteratura è ricca di casi simili. Ricorderò il caso riferito da Potain: l'ammalato si era colpito con un martello ad un dito durante il suo lavoro di fabbro; ne seguì un'artrite della falange, che si propagò ad un'articolazione simmetrica e in seguito a diverse altre articolazioni. Da una statistica di Pemberton risulta che i traumi ricorrono con una frequenza del 10,5-12,8 % fra i borghesi, del 7,5 % fra i militari. I traumi possono altresì aggravare un'artrite preesistente, oppure localizzare in un'articolazione un processo infettivo o tossiemico.

Da tutto ciò si deduce che l'azione dei traumi nel determinismo delle lesioni reumatiche non basta da sola a provocare l'insorgere del processo, ed è necessaria la concomitanza di altri fattori costituzionali (eredità, malformazioni congenite) o condizionali (malattie pregresse o in atto).

Fattori determinanti. — Tutta la patologia articolare è dominata da questi due gruppi di fattori eziologici:

a) infezioni;

b) intossicazioni esogene ed endogene.

Infezioni: L'importanza degli agenti infettivi è di gran lunga superiore a quella degli agenti tossici, chè anzi la tendenza odierna è di ammettere l'eziologia infettiva per tutti i reumatismi acuti e per la maggior parte dei cronici. Ad es. i due classici del reumatismo, Teissier e Rocque, ritengono che le forme croniche ad eziologia infettiva rappresentino i 3/4 dei casi da essi osservati, con questa proporzione: la tubercolosi è in causa nel 50 % dei casi, la blenorragia e il reumatismo articolare acuto nel 25 %, le altre infezioni come la scarlattina, la sepsi puerperale, l'eresipela, ecc. hanno una frequenza molto limitata. Per altri AA., come Weissenbach e Françon, i reumatismi cronici infettivi rappresentano i 3/5 dei casi da essi osservati, gli altri 2/5 essendo di origine auto- ed eterotossica, endocrina e di natura indeterminata.

Lasciando da parte gli agenti infettivi specifici (tubercolosi, gonorrea, sifilide), la cui importanza nel determinismo dei rispettivi pseudoreumatismi non è più oggetto di discussione sarà opportuno esaminare invece l'importanza degli *streptococchi*, che negli ultimi tempi sono stati invocati sopratutto nella genesi del reumatismo articolare acuto e cronico (Rosenow, Small, Birkhaug). Questo argomento è tuttavia oggetto di controversia, perchè mentre molti ricercatori hanno riscontrato quasi sempre sterile sia il

liquido articolare che il sangue d'individui reumatici, altri vi hanno isolato i germi più diversi, come stafilo-, strepto-, diplococchi e persino anaerobi (Achalme). A questi reperti positivi fu obiettato che in tali casi si trattava non già dell'agente del reumatismo, ma di un'infezione secondaria o di un pseudoreumatismo, ammesso che le ricerche fossero state eseguite con tecnica scrupolosa e obiettiva Inoltre i reperti positivi sono rimasti quasi sempre isolati, e le inoculazioni in animali di questi germi isolati dal sangue o dal liquido sinoviale di malati non hanno quasi mai riprodotto il quadro morboso della poliartrite. Si è allora pensato da taluni che gli animali avrebbero minor tendenza dell'uomo alle malattie articolari, e per la loro minor resistenza verso i germi e le loro tossine morirebbero di setticemia o di tossiemia prima ancora che si presentino le localizzazioni articolari.

Chvostek sin dal 1897 ha emesso l'ipotesi che il reumatismo articolare in genere sia determinato non dall'impianto di germi infettivi, ma dall'azione delle tossine batteriche, e che si tratterebbe in ogni caso non già di un determinato germe, ma di diversi germi, che, penetrati nell'organismo dalle tonsille o dal tratto intestinale, determinerebbero con i loro prodotti tossici il quadro morboso del reumatismo acuto.

Però recentemente la questione degli streptococchi è stata ripresa dagli Autori americani Small e Birckhaug, i quali avrebbero isolato sia dalle cripte tonsillari che dal sangue, nonchè dalle urine e dalle feci di reumatici articolari acuti un particolare stipite streptococcico. Particolarmente lo *streptococco di Birckhaug* avrebbe le seguenti proprietà: non produce metemoglobina, fermenta l'inulina, produce tossina ed è gram-positivo, differenziandosi per le sue proprietà culturali e sierologiche, nonchè per essere tossinogene tanto dallo *streptococco emolitico* quanto dal *viridans*. Il filtrato tossico dello streptococco di Birckhaug avrebbe un'azione più debole dello streptococco della scarlattina e di quello dell'eresipela. Una prova intradermica con tossina diluita in persone con reumatismo all'anamnesi determinerebbe quasi sempre una forte reazione infiammatoria, che solo di rado si manifesterebbe in persone non reumatiche. Iniettato nei conigli, questo streptococco vi provocherebbe una tipica poliartrite con endocardite settica, con tendenza allo sviluppo di vegetazioni endocardiche ed esito in stenosi mitralica; talvolta anche con produzione di noduli nel miocardio simili ai caratteristici noduli di Aschoff. Inoculato nell'uomo per via intramuscolare o intrarticolare, produrrebbe una tipica poliartrite evolvente senza suppurazione e senza permanenti lesioni articolari. Inoltre con iniezioni su animali di dosi crescenti di filtrato tossico si otterrebbe un'antitossina specifica.

Questi importantissimi risultati di Birckhaug sono troppo recenti (1927) e non ancora sottoposti a rigoroso controllo per essere accettati senz'altro. Le ricerche di Natali per ora non avrebbero confermato tutti i reperti dell'Autore americano.

Nella genesi del reumatismo articolare acuto, e in base al fatto della stretta parentela fra questo e l'endocardite lenta, si è attribuita importanza eziologica allo streptococcus viridans e Reye ha potuto dimostrare la presenza di questo streptococco nel sangue e nel liquido articolare di individui affetti da reumatismo articolare acuto. Il Reye ha ritenuto senz'altro il *viridans* come l'agente specifico del reumatismo articolare acuto. E più recentemente Crowe, in base ad argomenti clinici, batteriologici e terapeutici, ha ritenuto il *viridans* come l'agente delle forme poliarticolari croniche dell'artrite secca, mentre l'osteoartrite deformante sarebbe, secondo quest'A., prodotta dal *micrococcus deformans.*

Ad ogni modo l'importanza specifica di taluni streptococchi (strept. di Birckhaug, strept. viridans) nella genesi delle forme reumatiche acute e di talune croniche è sempre oggetto di discussione. Recentissimamente (1929) Bauer ha emesso l'ipotesi che il reumatismo acuto è determinato dai prodotti tossici di un particolare stipite di streptococco (quello di Birckhaug), così come l'endocardite lenta è provocata dallo streptococco viridans: ma ciò non significa che per la comparsa di un reumatismo acuto sia necessaria l'infezione con uno streptococco specifico. Una qualsiasi specie streptococcica, non troppo virulenta, potrebbe assumere nell'ambiente culturale di certi individui le proprietà dello streptococco tossinogene di Birckhaug, e, nella reazione con l'organismo colpito, diventare il virus specifico del reumatismo acuto. Analogamente avverrebbe nel processo dell'endocardite lenta. Questa ipotesi il Bauer l'appoggia sul fatto, già dimostrato sperimentalmente da Morgenroth, Kuczynsky e altri, che è possibile trasformare mediante passaggi su terreni di cultura adatti uno streptococco emolitico in uno streptococco viridans e questo nell'emolitico, ed è possibile ottenere da uno strepto-persino un diplococco. Sarebbe quindi logico ammettere che qualsiasi streptococco, sul terreno culturale rappresentato dall'organismo di taluni individui a differenza da altri, e in seguito ai processi di reazione che si stabiliscono fra l'organismo infetto e il germe

infettante, acquisti quelle proprietà che conferisce ad esso l'impronta di « agente specifico » del reumatismo articolare acuto, oppure dell'endocardite lenta o di un'altra malattie.

Similmente Rosenow aveva già ammesso una mutazione di qualsiasi specie streptococcica nei focolai d'infezione, ove si può avere la formazione di una varietà artrotropa.

Si spiegherebbero in tal modo i risultati negativi ottenuti con l'inoculazione negli animali di quei germi che dai diversi ricercatori furono isolati nel liquido articolare di persone affette da lesioni artritiche. Solo raramente questi germi avrebbero riprodotto sperimentalmente il quadro clinico del reumatismo acuto, appunto perchè non sempre avrebbero trovato le condizioni di terreno adatte per assumere le proprietà specifiche del virus reumatico (1).

Intossicazioni: Hanno importanza, non assoluta, nelle forme discrasiche e tossiche. Fra i veleni esogeni occorre menzionare l'alcool e il piombo, i quali possono dar luogo, nei casi d'intossicazione cronica con lesioni vascolari, anche a persistenti alterazioni articolari, più spesso periarticolari a carattere indurativo. Durante la guerra si sono pure osservati casi di artriti tossiche in seguito all'azione di taluni gas asfissianti, specialmente a base di composti cloro-arsenicali. In realtà solo il saturnismo presenta una certa importanza per la frequenza con cui, in coincidenza con la gotta, può dar luogo ad un reumatismo cronico (Teissier e Rocque).

Maggiore importanza presentano invece le intossicazioni endogene, le quali sono quasi sempre in rapporto con alterazioni del metabolismo e con modificazioni umorali ed endocrine, per quanto il loro significato eziologico e la loro posizione di fronte agli altri agenti sia tutt'altro che chiara. In realtà i prodotti del ricambio che, nel corso di forme reumatiche, si riscontrano, talora in proporzioni anormali, nel sangue e nelle urine, non sono molto verosimilmente la causa diretta delle lesioni articolari, essi stessi rappresentando l'effetto di cause la cui natura ci sfugge, ma che certamente sono in stretta relazione con anomalie costituzionali. Anche qui, come in altri processi morbosi, entra in funzione la costituzione individuale la cui importanza patogenetica sarà esaminata in seguito.

I prodotti del ricambio, che con maggior frequenza si riscontrano in proporzioni alterate nel sangue durante l'evoluzione d'un reumatismo acuto o cronico, sono numerosi e il loro studio straordinariamente interessante.

a) *L'acido urico* di per sè stesso è dotato di scarsa tossicità e, iniettato nel sangue, viene regolarmente eliminato attraverso il filtro renale. Allorquando però, per ragioni non ancora chiarite, esso si deposita bruscamente e in dose massiva nei tessuti articolari, vi provoca il tipico attacco di gotta. Se questo deposito, anzichè bruscamente e in dose massiva, si verifica lentamente e in dosi attenuate, allora si stabiliscono per irritazione meccanica fatti infiammatori o anche degenerativi, che, nel loro complesso, vengono a costituire il quadro del reumatismo gottoso o artrite uratica. Non tutti gli AA. sono d'accordo nell'ammettere la presenza di un'iperuricemia nelle artriti in genere e nella gotta in specie. Foling e Denis affermano di aver sempre riscontrato nelle artriti un aumento del tasso dell'acido urico ematico; Pratt e Horowitz solo occasionalmente hanno riscontrato tale aumento in artriti non gottose; Chace, Myers e Killian non hanno mai riscontrato tale aumento a funzione renale integra, e ritengono perciò che il reperto d'una iperuricemia sia indice di lesione renale e non abbia alcun rapporto con la causa

---

(1) La questione era a questo punto allorquando recentissimamenente al Congresso Internazionale di Pediatria di Stockolma (agosto 1930), il Lowenstein ha riferito intorno ai « sorprendenti risultati ottenuti con un suo speciale terreno di cultura nel tipico-reumatismo articolare acuto *sui generis*, la cui eziologia egli studiò in collaborazione col prof. Ritter ». Su 19 casi di r. a. a., in 17 egli avrebbe ottenuto emoculture positive pel bacillo della tubercolosi, in 4 casi 2 emoculture positive e in un caso 3 emoculture positive in tempi diversi. Tale positività egli avrebbe ottenuto anche dal liquido articolare, con una proporzione del 100 %, persino in casi di R. A. A. con tipica endocardite, esaminati nella Clinica Pediatrica di Vienna e controllati da Helmreich e Wagner, nei quali casi egli avrebbe fatto l'emocultura col suo terreno e ottenuto lo sviluppo del bacillo di Koch, senza conoscere il malato e senza saperne la diagnosi.

Questi risultati, che sposterebbero completamente le basi eziologiche e patogenetiche del reumatismo articolare acuto, devono naturalmente, prima di venire accettati, essere sottoposti ad un controllo rigoroso e ad una critica obiettiva. Troppe affermazioni si son fatte e troppi reperti si sono ottenuti nel reumatismo acuto, perchè di fronte agli asseriti risultati di Lowenstein non si debba rimanere per lo meno in posizione di benevola attesa.

del processo artritico. Recentemente Cajori e Crouter, collaboratori di Pemberton, hanno eseguito 38 analisi di acido urico ematico in casi di artrite cronica, riscontrando valori normali (3-5 mmg. per 100 cc.) in quasi tutti i casi (solo 4 analisi dettero un tasso leggermente più elevato) e concludendo che nelle artriti non esiste alterato metabolismo purinico in senso sistematico.

Occorre però notare che il tasso dell'acido urico ematico non indica il tasso d'impregnazione dei tessuti in genere e delle articolazioni in particolare (Weissenbach e Françon). E ad ogni modo anche quest'ultimo non ci spiega da solo le ragioni sia dell'attacco acuto di gotta, sia del formarsi delle lesioni articolari nel reumatismo gottoso.

b) *L'acido ossalico*, satellite abituale dell'acido urico, si riscontra occasionalmente aumentato nel sangue in taluni casi di artrite cronica di origine gottosa. Esso è dotato di una netta tossicità come hanno dimostrato le ricerche sperimentali di Loeper e Tonnet. Secondo Teissier l'ossalemia e la fosfaturia sarebbero caratteristiche della gotta giovanile.

c) Grande importanza avrebbe nelle forme articolari croniche lo stato del metabolismo del *calcio*. Secondo Finck esistono due forme di reumatismo cronico deformante: una calcificante, l'altra decalcificante; la prima sarebbe in rapporto con un ipertiroidismo, la seconda con un ipotiroidismo associato ad un ipoparatiroidismo. In realtà le cause che determinano una ritenzione di calcio e la precipitazione di esso nei tessuti non sono completamente chiarite: intervengono qui fattori vascolari; nervosi ed endocrini compensabili e variabili in diversa guisa, ma tutti più o meno legati ad un terreno costituzionale.

Non tutti sono d'accordo nell'ammettere la presenza d'una vera calcemia nelle artriti. Weil e Guillaumin hanno riscontrato nei gottosi un tasso normale di calcio sanguigno, invece Loeper e Bechamp hanno riscontrato un'ipercalcemia frequente, ma incostante nei gottosi e negli ossalemici; Mark, Horowitz e altri hanno trovato più o meno elevato il calcio ematico nei casi di artrite con deformità. Pemberton, sulla base di ricerche sue con Foster e dei suoi collaboratori Cajori e Crouter, conclude che neppure nei casi cronici o gravi vi è una precisa tendenza verso un'ipercalcemia, riscontrandosi invece valori subnormali nei casi con gravi alterazioni funzionali (immobilità).

Si tratterebbe quindi, nei casi di artrite con processi di rarefazione ossea o di abnorme deposizione di sali calcarei nei tessuti articolari, più di un'alterazione del metabolismo locale del calcio, che di un disturbo generale.

d) Il comportamento della *curva glicemica* nelle artriti acute e croniche è stato studiato particolarmente da Pemberton e Foster, i quali hanno riscontrato, mediante la prova di tolleranza del glucosio, un ritardo nella curva di eliminazione e quindi una diminuita tolleranza del glucosio in quasi tutti gli artritici esaminati. Essi hanno anche osservato che in alcuni casi tale diminuita tolleranza era in rapporto con una infezione focale, in quanto che si potè constatare un rapido ritorno alla norma con l'asportazione del « focus » d'infezione. In altri casi tale ritorno alla norma si ebbe spontaneamente col migliorare dei sintomi clinici o con un opportuno trattamento dietetico, o con la proteinoterapia aspecifica. Pemberton trae da questi risultati la conclusione che circa il 60 % degli artritici presenta un ritardo nella velocità di eliminazione del glucosio e che questo ritardo diminuisce nella convalescenza per scomparire con la guarigione dell'artrite, indipendentemente dal trattamento impiegato.

e) Recentemente da alcuni AA. è stato dato rilievo al metabolismo dello *zolfo* nelle forme articolari croniche e anche in talune acute. Cawadias ha trovato un eccesso di eliminazione urinaria di zolfo (5 gr. invece di 3) nei soggetti con reumatismo cronico deformante; Pemberton, Winkler e altri confermano l'esistenza nei reumatismi cronici di questa speciale demineralizzazione. Ma sull'interpretazione di questo fatto non tutti sono d'accordo. Per alcuni si tratterebbe d'una carenza di zolfo, per altri d'un deviato metabolismo di esso. Nell'un caso o nell'altro gli organi e i tessuti che normalmente ne sono provvisti verrebbero ad essere disturbati nei loro processi nutritivi. Si sa effettivamente che per l'integrità delle cartilagini articolari è necessaria la presenza d'un composto di zolfo (l'acido condroitin-solforico), e che d'altra parte i tendini, le capsule articolari e la sinovia contengono mucina in discreta quantità. È logico quindi supporre che per l'integrità dell'apparato articolare sia necessaria una normale provvista di zolfo (Goglia), e che nei casi di carenza o di alterato metabolismo di questo metalloide si possano avere delle condizioni tali, che predispongano ad alterazioni del tipo degenerativo.

Secondo Loeper il metabolismo sulfureo sarebbe in rapporto con l'atttività del fegato e dei surreni, secondo altri AA. (Campanacci) con l'attività del pancreas.

Patogenesi dei reumatismi.

Lo studio dei meccanismi patogenetici, attraverso i quali i diversi fattori eziologici inducono nell'organismo le varie sindromi reumatiche, si presenta quanto mai complesso e difficile. Poichè lo studio delle cause eziologiche ci ha rivelato numerose lacune e incertezze, è evidente che anche nel campo della patogenesi si ritroveranno delle incognite, che solo i progressi futuri potranno chiarire.

Questa rassegna dei problemi inerenti alla genesi dei reumatismi non può naturalmente affrontare la critica delle dottrine e delle ipotesi, che in tempi diversi hanno tentato la spiegazione dei vari processi morbosi, e nemmeno può riportare tutti i dati di fatto che l'esperienza clinica e di laboratorio hanno accumulato: essa deve, per la sua brevità, limitarsi ad una semplice esposizione critica delle più recenti concezioni e acquisizioni nel campo della patogenesi delle malattie reumatiche.

Teoria dell'infezione focale. Questa teoria, sorta e sviluppata nei paesi anglo-sassoni (Stati Uniti, Inghilterra) occupa un posto molto importante nell'ezio-patogenesi delle malattie articolari, ed è stata in seguito estesa a varie altre forme morbose a eziologia infettiva (sepsi, endocardite, glomerulo-nefrite, ecc.). Sono stati specialmente i lavori di Rosenow, Haden e di altri ricercatori inglesi e americani (Billing, Hastings, Willcox, Thomson e Gordon) che hanno conferito a questa teoria l'importanza di una vera dottrina. La premessa fondamentale di questa dottrina si può schematicamente enunciare così: la causa della maggior parte delle artriti acute e croniche è da ricercare in focolai d'infezione cronica, localizzati in taluni punti dell'organismo, dai quali entrano continuamente in circolo non solo i germi patogeni, ma anche le loro tossine, determinando in tal modo o dei focolai metastatici, o uno stato settico-piemico con localizzazioni varie, il più spesso con localizzazioni articolari. La sede più frequente di tali « fochi » d'infezione è rappresentata dalla cavità bucco-faringea, in particolar modo dai denti (carie dentaria, piorrea alveolare, ascessi, granulomi apicali, ecc.); dalle *tonsille* (tonsillite criptica cronica) e dalle *cavità accessorie* (sinusite, mastoidite). Vengono poi in ordine di frequenza: il tratto gastro-enterico e organi annessi (enterocolite, colecistite, appendicite), il tratto genito-urinario (prostatite, ovaro-salpingite, cistite, pielite); infine la cute e i gangli linfatici. I germi che si possono coltivare dal materiale prelevato da tali « fochi » sono naturalmente numerosi, ma l'importanza maggiore è stata dai suddetti ricercatori attribuita agli streptococchi e particolarmente a quelli che con maggior frequenza si riscontrano nelle tonsille e nei denti: streptococco viridans, streptococco non-emolitico, streptococco emolitico.

Gli argomenti addotti in sostegno della infezione focale si possono riassumere nei seguenti:

a) in molte artriti esistono focolai d'infezione nelle regioni surricordate, la soppressione dei quali conduce al pronto miglioramento e anche alla guarigione dell'artrite;

b) i germi patogeni prelevati dai « fochi » d'infezione di individui che presentavano un processo artritico concomitante, sono stati capaci in molti casi di riprodurre il quadro della sindrome articolare negli animali da esperimento;

c) dai germi prelevati dai « fochi » d'infezione è possibile ottenere dei vaccini autogeni, che in certi casi producono non solo la guarigione del focolaio donde i germi furono prelevati, ma anche un pronto e decisivo miglioramento della sindrome reumatica.

Circa il modo con cui un'infezione focale è capace d'indurre delle manifestazioni articolari, Rosenow e Haden ammettono una « particolare affinità elettiva » (artrotropismo) di taluni germi dei focolai infetti verso i tessuti articolari; altri AA. (Rolleston, Osgoode, Stone) ammettono invece « un'azione allergica » nel senso che i microrganismi, che man mano si distruggono per lisi spontanea, creano in certi tessuti una sensibilizzazione, la quale darà luogo, per l'azione di altri germi penetrati nel sangue, alla sindrome articolare. Più recentemente Pemberton e i suoi allievi hanno constatato che in seguito all'azione tossica d'una infezione focale si hanno delle alterazioni locali (rallentamento della circolazione capillare) e generali (ritardo nell'eliminazione del glucosio), le quali costituirebbero uno dei momenti più importanti nella genesi delle artriti. Queste alterazioni Pemberton e allievi avrebbero riscontrato in circa il 60 % degli artritici.

Le obbiezioni mosse a questa teoria si basano su argomenti teorici e pratici. Teoricamente si è obiettato che i germi dei focolai raramente dimostrano un'azione patogena sperimentale; che è difficile ammettere un'attenuazione così forte per germi assai virulenti come lo streptococcus viridans; che mentre i germi focali sono sempre gli stessi, i quadri clinici delle diverse forme reumatiche sono diversi. Praticamente si è opposto il fatto che in un gran numero di artriti, sia acute che croniche, la ricerca più accurata fatta con tutti i mezzi moderni d'indagine non ha rivelato la presenza di alcun focolaio incriminabile; viceversa, nei casi con « fochi » infetti ben dimostrabili non esisteva

nè era mai esistito nessuna localizzazione articolare. Non sempre, anzi ben di rado, alla soppressione di uno o più focolai ha fatto seguito la guarigione o quanto meno il miglioramento di un'artrite; in Inghilterra e in America, ove l'asportazione sistematica di denti cariati o devitalizzati e la soppressione di focolai d'infezione è spinta al massimo grado, non sembra che il numero delle artriti sia diminuito.

La conclusione che se ne può trarre è questa: esistono molti casi di reumatismo articolare acuto e taluni di reumatismo cronico nei quali è possibile mettere in relazione l'artrite con un cronico focolaio d'infezione. Quindi l'infezione focale può essere considerata come causa frequente di artriti, ma non tutte le artriti sono di origine focale, e non sempre l'infezione focale dà origine ad un processo artritico.

Teoria anafilattica. Si ricollega strettamente con la teoria dell'infezione focale, della quale rappresenta un completamento (sebbene non necessario) in quanto spiega le manifestazioni articolari come una conseguenza dell'allergia batterica indotta nell'organismo in genere e nelle articolazioni in specie dagli antigeni batterici formatisi per disintegrazione nei « fochi » d'infezioni. Però la teoria anafilattica ha una portata più vasta, potendo applicarsi sia alle forme infettive che alle forme tossiche (esogene ed endogene), e particolarmente a quei casi segnalati da Bauer col nome di « reumatismo anafilattoide ». Essa inoltre si accorda molto bene con l'influenza dell'eredità e del terreno costituzionale, nonchè con la non-specificità di reazione, per cui a cause diverse corrisponde un medesimo tipo lesionale.

La teoria anafilattica fu la prima volta invocata da Weintraud a interpretare le manifestazioni del reumatismo articolare acuto e specialmente a spiegazione del fatto che il liquido articolare si presenta per lo più sterile. Secondo Weintraud l'ingresso da focolai tonsillari o endocardici di germi nel sangue determinerebbe ad un certo momento la formazione di anticorpi, i quali, prendendo contatto coi germi patogeni, ne provocherebbero in parte la disintegrazione e di conseguenza la comparsa di sostanze dotate della proprietà di modificare lo stato colloidale degli umori e di sensibilizzare taluni tessuti: di qui l'insorgere della febbre, delle artralgie, delle tumefazioni e dei versamenti articolari.

Si è voluto quindi ricollegare tali manifestazioni a quelle della malattia da siero, nella quale le manifestazioni articolari sono frequenti, sebbene più attenuate che nel reumatismo articolare acuto. Questa concezione è stata estesa in seguito anche all'interpretazione patogenetica dei pseudoreumatismi infettivi (specialmente tubercolare) e dei reumatismi cronici. Secondo Duvernay, Léri, Rathery nei reumatismi si tratterebbe di organismi più o meno sensibilizzati e immunizzati da infezioni o intossicazioni precedenti secondo un meccanismo non specifico: in seguito delle cause banali e diverse, risvegliando questo processo di difesa, determinerebbero da un lato una *immunità umorale*, che condurrebbe all'attenuazione dei veleni patogeni, dall'altro una *immunità cellulare*, che si tradurrebbe in una iperplasia sclerotica costante, con differenze di grado a seconda delle individuali modalità di reazione.

Che una sensibilizzazione articolare non solo verso antigeni batterici ma anche verso proteine esista, è stato sperimentalmente dimostrato dalle esperienze di Chvostek, di Landouzy, di Friedberger, di Faber e altri. Chvostek con l'iniezione di tubercolina, di siero, d'albumina eterogenea è riuscito a riprodurre quasi sempre il quadro del reumatismo articolare acuto. Landouzy, iniettando dei bacilli tubercolari sufficientemente attenuati nell'epifisi femorale di cani, ha provocato un'artrite sierosa che guarisce spontaneamente: se a questi animali s'inietta in seguito sotto la pelle, in qualsiasi punto, una minima dose di tossina bacillare, si riproduce l'artrite nell'articolazione precedentemente trattata. Lo stesso risultato ha ottenuto Friedberger nei conigli adoperando siero di cavallo. Faber, inoculando prima nelle vene di conigli culture poco virulente di streptococco, ha ottenuto con iniezioni ulteriori delle artriti asettiche; lo stesso risultato ha avuto con iniezioni di streptococchi morti nelle articolazioni di altri conigli. Altri ricercatori (Besançon e Weil, Moulonguet) hanno dimostrato che è possibile, mediante iniezioni ripetute di siero di cavallo nel ginocchio di conigli, provocare delle artriti reattive ad evoluzione cronica, molto simili anatomicamente alle artriti secche della Patologia umana. Secondo Weissenbach e Françon (dal lavoro dei quali « Causes et traitements des Rhumatismes chroniques » sono stati riportati questi dati sperimentali) tali risultati gettano uno sprazzo di luce sulla patogenesi dei reumatismi cronici e stabiliscono un legame comune fra le artriti infettive e tossiche ricollegandole ad una comune origine proteinica.

Oltre questi dati sperimentali, vi sarebbero anche degli argomenti *clinici* in favore della teoria anafilattica. Così, p. es., l'insorgere di manifestazioni articolari nella malattia da siero e anche in casi di anafilassi alimentare, di auto-emoterapia, di riassorbimento di essudati o di edemi, oppure durante una crisi di emoglobinuria parossistica,

come pure la presenza in molti casi di reumatismi acuti e cronici di una eosinofilia ematica. La positività della cutireazione alla tubercolina e al vaccino di Pondorff, frequente anch'essa in talune forme, dimostrerebbe per alcuni la genesi tubercolare di tali forme, per altri semplicemente una tendenza o meglio uno stato allergico non specifico dell'organismo (Rolly, Lenz).

Infine sono addotti argomenti d'indole *terapeutica*: ad es. i favorevoli risultati ottenuti con la vaccino-terapia non specifica e con la proteino-terapia, specialmente con iniezioni intradermiche di peptone (Bauer).

Questa teoria, poggiata indubbiamente su dati di fatto ineccepibili e su argomenti teorici convincenti, ci spiega in realtà molto bene talune manifestazioni del reumatismo, come la febbre, le artralgie, le recidive, la non-specificità delle lesioni, la sproporzione fra causa ed effetto (a cause minime reazione massima). Ma essa non ci spiega tutta la sintomatologia e nemmeno talune complicanze e alterazioni anatomo-patologiche. Il quadro clinico, il decorso, gli esiti, la terapia stessa variano talvolta notevolmente a seconda delle diverse forme morbose. È evidente che qui non possono essere in giuoco solamente cause individuali, ma che devono intervenire cause eziologiche e momenti patogenetici diversi a determinare la varietà dei quadri clinici e delle lesioni anatomiche. Come si spiegano alla luce dell'anafilassi i processi degenerativi primari, quali l'atrofia e necrosi della cartilagine, la produzione di osteofiti, la proliferazione dell'osso e della sinovia, che caratterizzano il quadro dell'osteo-artrosi deformante? Come si spiega che le forme reumatiche a tipo infiammatorio prevalgono nella prima metà e quelle degenerative nella seconda metà della vita? Ma l'obiezione principale è che la genesi anafilattica non ci spiega la frequenza dell'endocardite, la produzione dei noduli di Aschoff — caratteristica istologica del reumatismo articolare acuto — e nemmeno i noduli cutanei del reumatismo nodoso. D'altra parte, se tutto il quadro reumatico fosse una manifestazione anafilattica esso dovrebbe indubbiamente giovarsi della terapia antianafilattica (calcio, adrenalina), e per ora non è dimostrato che il salicitato di sodio abbia quest'azione.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze sui rapporti fra reumatismo e anafilassi, è lecito concludere:

a) che bisogna necessariamente ammettere l'esistenza d'un reumatismo anafilattoide (Bauer), con un quadro clinico abbastanza caratteristico e molto simile alla malattia da siero;

b) che molte manifestazioni sia cliniche che anatomiche, dei reumatismi in genere (febbre, artralgie, tumefazioni articolari; recidive, ecc.) possono, ma non debbono, essere l'espressione di una reazione allergico-anafilattica;

c) che non è possibile interpretare tutte le diverse forme reumatiche come altrettante manifestazioni di anafilassi alla stessa guisa dell'asma, della febbre da fieno, della malattia da siero.

Influenza del sistema nervoso. La presenza di croniche artropatie in dipendenza di talune affezioni dei centri nervosi (tabe dorsale, siringomielia, ecc.); la presenza, sia nelle forme acute che croniche, ma specialmente in quest'ultime, di sintomi riferibili ad una compartecipazione di centri nervosi o di nervi periferici, come ad es. i dolori a carattere nevritico nell'osteoartrite deformante, la simmetria delle localizzazioni, l'evoluzione sistematica a tipo ascendente della poliartrite cronica primitiva, le atrofie muscolari, i disturbi della sensibilità; tutti questi fatti avevano già richiamato l'attenzione dei vecchi clinici (Bouchard, Charcot, Skoda, Remak) sull'influenza del sistema nervoso nelle malattie reumatiche. Sarebbero in particolar modo le forme degenerative (osteoartrosi deformante), che avrebbero alla base un'alterata innervazione con consecutivi disturbi trofici della cartilagine articolare. In seguito, le classiche esperienze di Hermann e di Kasparek hanno dimostrato anche che le lesioni sperimentali di nervi periferici (recisione dello sciatico) favoriscono l'impianto di batteri nelle articolazioni private della rispettiva innervazione.

A. Léri ha richiamato l'attenzione sulla presenza nel reumatismo cronico deformante generalizzato di un Babinsky positivo, che sarebbe frequente nelle forme osteo-cartilaginee.

A sostegno dei dati clinici si sono anche riferite delle lesioni anatomiche in talune zone del sistema nervoso. Teissier e Rocque avevano notato l'esistenza, all'autopsia, di placche meningitiche spinali diffuse, di grandezza variabile, e includenti un certo numero di radici spinali in modo da comprimerle e strozzarle. Brissaud riscontrò delle alterazioni nelle cellule delle corna anteriori, altri avrebbero riscontrato delle alterazioni nel mesencefalo. Bauer, in un caso di osteo-artrosi deformante, ha notato la presenza d'una leggera iperplasia connettivale nei nervi periferici, e in due altri casi una degenerazione progressiva in corrispondenza dei cordoni posteriori.

Quale sarebbe dunque l'influenza del sistema nervoso nella patogenesi dei processi reumatici? La vecchia teoria, secondo la quale la disturbata sensibilità articolare determinerebbe da un lato un'alterazione nei processi di compressione meccanica e dall'altro una maggiore frequenza delle lesioni traumatiche, è stata abbandonata, poichè s'è visto che artropatie insorgono anche in emiplegici, o in tabetici e paralitici costretti a lunghe degenze. Maggiore attendibilità avrebbe la teoria *neurotrofica*, secondo la quale lesioni nervose con punto di partenza sopratutto dalle meningi (A. Léri) determinerebbero un'alterazione nel trofismo delle cartilagini articolari, del midollo osseo e dei legamenti. Questa teoria non ci spiega tutti i fatti del processo reumatico, e d'altra parte secondo alcuni (Marinesco), le lesioni meningee o del midollo spinale costituiscono più che altro dei reperti accidentali, e si possono interpretare anche come lesioni secondarie al processo articolare e in dipendenza dello stesso agente che determina l'artrite.

In conclusione, se una compartecipazione del sistema nervoso nei processi artritici sembra frequente, ma non costante, resta da stabilire in che modo esso può esplicare la sua azione nei casi in cui la compartecipazione è dimostrabile.

*
* *

In quanto all'azione del *sistema nervoso vegetativo*, sembra che questo abbia importanza nell'osteo-artrite deformante e anche in talune forme discrasiche. Secondo Laffitte e May l'osteo-artrite deformante sarebbe da ascrivere al gruppo delle ecto-simpatosi (morbo di Raynaud, eritromelalgia, edema angionevrotico, sclerodermia), con le quali si trova spesso associata. In essa l'azione del simpatico si manifesterebbe da un lato con alterazioni del metabolismo e del tono muscolare, che ci spiegherebbero sia le lesioni degenerative della cartilagine e dell'epifisi ossea, sia le retrazioni muscolari con le deformazioni consecutive; dall'altro lato con alterazioni del meccanismo dei vaso-motori, che influirebbero sul decorso delle reazioni infiammatorie e sull'insorgere di sindromi allergiche. Ad uno squilibrio del vago-simpatico è stato anche attribuito (Lancereaux, Umber) un'importante azione nelle deviazioni del metabolismo purinico; e quindi nella patogenesi della gotta.

Comunque, è da ritenere che l'azione del vago-simpatico si ricolleghi con quella di altri fattori patogenetici (sistema nervoso, circolatorio, endocrino), senza che si possa stabilire un preciso rapporto di causalità.

Influenza dell'apparato endocrino. — Per quanto negli ultimi tempi sia stata attribuita importanza eziologica alle anomalie della secrezione interna, sicchè da taluni si è parlato di un *reumatismo tireogeno* (Lévi e Rothschild), di un'*artropatia ovaripriva* (Munge), di un'*artrite endocrina* (Munk, Umber, Zimmer e altri), si ritiene generalmente che taluni squilibri endocrini, specie a tipo ipo- o disfunzionale; abbiano solo importanza come uno dei meccanismi patogenetici, senza che si possa attribuire ad essi un significato eziologico.

Si sa che l'apparato endocrino regola il trofismo dei tessuti, lo sviluppo morfologico dell'organismo, il ritmo dei processi degenerativi e rigenerativi dei nervi periferici. È evidente che alterazioni di queste funzioni debbono necessariamente influire, come su altri tessuti e organi, anche sulle articolazioni, nelle quali un gran numero di processi morbosi sono a base distrofica o degenerativa. L'azione dell'apparato endocrino non si esplica direttamente, ma attraverso meccanismi molteplici, che sono quasi sempre umorali e nervosi, e sopratutto con l'intermediario del sistema nervoso vegetativo. Secondo L. Lévi l'insufficienza tiroidea può provocare il reumatismo o determinando turbe umorali e nervose che alterano il trofismo delle articolazioni, o favorendo l'insorgere di auto-intossicazioni e anche di auto-infezioni capaci di causare lesioni articolari in organismi predisposti dall'eredità o da surmenage.

L'esistenza però di un vero reumatismo tiroideo è contestata da taluni AA. (A. Léri, Bauer), così come è contestata l'esistenza d'un reumatismo ovarico (Bauer). Allo stato attuale mancano dati anatomici e sperimentali per ammettere che un disturbo ormonico sia da solo capace di dar luogo ad una forma reumatica. Quindi nei casi ove è dimostrabile un'insufficienza tiroidea od ovarica sembra logico ammettere che cause infettive (tubercolosi, sifilide, ecc.) o tossiche agiscano contemporaneamente sulle articolazioni e su talune glandole endocrine

Il terreno costituzionale. — Quasi tutti gli AA. che si sono occupati dell'argomento, sono d'accordo nell'ammettere l'intervento d'un fattore costituzionale come momento favorevole all'insorgenza e all'evoluzione delle malattie reumatiche in genere.

Particolarmente nelle forme croniche sarebbero dimostrabili talune anomalie organiche, come stimmate degenerative in certi organi, alterazioni del ricambio, irregolarità

della dentizione e della pilificazione. Secondo alcuni (Chaillou, Mac Auliffe, Bauer) in molti reumatici si riscontrerebbe l'abito muscolare, secondo altri invece (Pemberton) l'abito longilineo a tipo enteroptosico. Queste e altre anomalie sarebbero l'espressione di una debolezza costituzionale generale, di un terreno specificamente adatto allo sviluppo di molte forme morbose, in particolar modo delle forme reumatiche. Il vecchio concetto dell'*artritismo*, *neuroartritismo* o *diatesi artritica* fu creato dai clinici francesi (Gintrac, Bouchard e altri) per spiegare la frequenza con cui in taluni individui e nelle loro famiglie ricorreva tutta una serie di affezioni morbose le più diverse: gotta, obesità, diabete, calcolosi biliare e renale, asma bronchiale, eczema, arteriosclerosi; reumatismi, ecc. Questo concetto, basato essenzialmente su constatazioni cliniche, non ha mai potuto trovare malgrado gli sforzi di numerosi AA., un fondamento anatomico e tanto meno sperimentale. Anzi i progressi della Batteriologia e dell'Endocrinologia, nonchè le recenti concezioni dell'anafilassi e dell'allergia, hanno dato la spiegazione eziologica e patogenetica di talune forme (asma, eczema, ecc.) isolandole dal caotico raggruppamento dell'artritismo.

La tendenza moderna, abbandonando il concetto dell'artritismo, ammette che nell'insorgenza e sviluppo dei reumatismo il terreno costituzionale rappresenti bensì un fattore patogenetico importante, ma che esso non sia da solo sufficiente a determinarle. Così p. es. nei reumatismi post-infettivi, che rappresentano oltre la metà delle forme reumatiche, è difficile invocare un momento costituzionale, ad eccezione forse del pseudoreumatismo tubercolare. Ma mentre la costituzione neuro-artritica, favorevole alla gotta, all'obesità, ecc., presuppone un abito macrosplancnico, astenico, con rallentato ricambio, invece la tubercolosi presuppone un abito longilineo, iperstenico, con ricambio accelerato. Mentre i gottosi e i litiasici sono ipercolesterinemici, i tubercolosi sono ipocolesterinemici. I reumatismi acuti preferiscono i giovani, i reumatismi cronici i vecchi. I reumatismi infettivi (blenorragici, sifilitici, ecc.) s'insediano su tutti gl'individui e si sviluppano su qualsiasi terreno costituzionale. A. Léri e Lonjumeau affermano che pochi sono i reumatici cronici che hanno zucchero nelle urine, mentre generalmente i reumatici cronici, sofferenti da lungo tempo, sono magri piuttosto che grassi.

Quindi anche in base a considerazioni cliniche (poichè il neuroartritismo è un concetto essenzialmente clinico), si può ritenere che non esiste un vero e costante rapporto fra i reumatismi e tutte quelle affezioni che ancor oggi sono comprese nel gruppo delle diatesi. Bisognerebbe, a rigore, parlare d'una *diatesi reumatica;* cioè restringere il concetto della diatesi artritica al terreno costituzionale su cui in prevalenza s'insedia il reumatismo. Ma abbiamo già visto che le forme reumatiche, così diverse nella loro eziologia e patogenesi, come nei singoli quadri clinici, possono insediarsi e svilupparsi su tutti i terreni costituzionali. Il momento costituzionale, inteso in senso generico, può rappresentare in taluni casi e per talune forme un fattore patogenetico, che, in unione con altri fattori (ereditarietà, squilibri endocrini, influenze nervose), può favorire l'insorgere del processo reumatico e conferire anche un'impronta particolare al quadro clinico di esso.

BIBLIOGRAFIA.

ACHALME. Annales de l'Institut Pasteur, 1897.

ARDILLIER. *Les grands syndromes et le traitement pratique des rhumatismes chroniques.* Tolosa, 1918.

ASCHOFF. Ergebn. d. allgem. Pathol. u. patholog. Anatomie, 1902.

BAUER J. *Konstitut. Disp. zu inn. Krankht.* Berlin, 1917.

ID. *Anafilaktoider Rheumatismus.* Wiener Klin. Woch., 1923.

ID. *Der sogennante Rheumatismus.* Dresden u. Leipzig, 1929.

BESANÇON et WEIL. Ann. Med., 1926.

BESNIER. *Dictionn. encycl. de sciences médic., art. « Rhumatisme ».*

BILLING. Citato da PEMBERTON (v. s.).

BIRKHAUG. Journal of inf. Diseases, 1927.

BORGHI. Minerva Medica, n. 51, 1930.

BOUCHARD. *Traité de Pathologie générale.*

ID. *Maladies par ralentissement de la nutrition.*

BOUILLAUD. *Traité clinique du rhumat. Art. aigu.* Paris, 1840.

CAJORI e CROUTER. Journal Metab. Researche, 1929.

CAMPANACCI. Giornale di Clinica Medica, anno VIII, fasc. 2.

CAWADIAS. The Lancet, I, 1927.

CHACE, MYER e KILLIAN. Journ. Am. Med. Assoc., 1921.

CHARCOT. Revue neur., 1894; Progr. méd., 1893.
CHVOSTEK. Verh. 15 deuts. Ges. inn. Med., 1897.
DUVERNAY. Journal de Méd. de Lyon, 1922.
FABER. Journal experim. Medic., 1915.
FINCK. Cit. da WEISSENBACH e FRANÇON (v. s.).
FOLING e DENIS. Arch. of Int. Med., 1915.
FRIEDBERGER. Berlin. klin. Woch., 1913.
GARROD. *La goutte et le rhumatisme goutteux.* Parigi, 1867.
GOGLIA. Sanitario delle Puglie, 1927.
GINTRAC. Citato da WEISSENBACH e FRANÇON (v. s.).
HADEN. Journal Infect. Diseases, 1926.
HASTINGS. Journal Americ. med. Assoc., 1913.
HERMANN. Ann. de l'Instit. Pasteur, 1891.
HOROWITZ. Amer. Journ. Med. Sciec., 1926.
KUCZYNSKI u. WOLFF. Berl. klin. Woch., 1921.
LAFFITTE e MAY. *Les ecto-sympatoses, rhumatismes chron.* In *Nouveau traité de Patholog. interne.* Parigi, 1928.
LANCEREAUX. *Traité de la goutte.* Parigi, 1910.
LANDOUZY. Revue de Médecine, 1910.
LENZ. Wiener klin. Woch., 1929.
LÉRI A. La Clinique, n. 42, 1912.
LÉRI A. e LONJUMEAU. Journal médic. français, 1927.
LÉVI L. Ibid., 1912.
LÉVI L. e ROTHSCHILD. *Nouv. étud. s. la physio-patholog. du corps thyroïde et d. autres gland. endocr.*, 1911.
LOEPER e BECHAMP. Soc. méd. Hôp. de Paris, 1918.
LOEPER e TONNET. Ibid.
LOWENSTEIN. Comunicaz. Congr. Internaz. Pediatria, Stoccolma, 1930.
MARINESCO. *Rhumatismes chroniques.* In *Nouveau Traité de Médicine* par ROGER, VIDAL et TEISSIER.
MARK R. Journal Metab. Research, 1923.
MORGENROTH. Berl. klin. Woch., 1919; Deut. mediz. Woch., 1920.
MOULONGUET. Gazette des Hôpitaux (numéro du centenaire), 1927.
MUNK. Deutsch. mediz. Woch., 1929.
NATALI. Lo Sperimentale, n. 82, 1928.
PEMBERTON. *Arthritis and rheumatoid conditions.* Philadelphia, 1930.
POTAIN. Clinique de la Charité, 1882.
PRATT. Americ. Journal of Medic. Scienc., 1916.
REYE. Münch. mediz. Woch., n. 51-52, 1914.
ROSENOW. Journal Amer. med. Assoc., 1914.
ID. Wechselseit. Mutat. v. Pneumok. u. Streptok., 1914.
SMALL. Americ. Journ. of med. Scienc., 1927.
STAEHELIN. Schweiz. mediz. Woch., 1926.
STRAUSS. Medizin. Klin., 1915.
TEISSIER et ROCQUE. *Rhumatismes chroniques.* In *Nouveau Traité de Méd et Thér.* di BROUARDEL-GILBERT-THOINOT.
THOMSON e GORDON. *Chronic rheumatic diseases.* London, 1908.
TULLIO. Archivio di Scienze Biologiche, n. 4, 1930.
UMBER. Deutsch. mediz. Woch., 1926.
WEIL e GUILLAUMIN. Compt. rend. Soc. de Biologie, 1923.
WEINTRAUD. Berlin. klin. Woch., 1913.
WEISSENBACH e FRANÇON. *Causes t traitem. des rhumatismes chroniques.* Paris, 1928.
WIDAL. *Le rhumatisme.* In *Nouv. Traité d. Méd. et Thér.* di BROUARDEL-GILBERT-THOINOT.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* **POLICLINICO** *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1932 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XXXIX Roma, 1° Febbraio 1932 - X Num. 2

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Milano
Direttore: prof. L. Zoja.

Studi sul sangue e sul circolo
diretti dall'aiuto prof. E. Greppi.

Sulle modificazioni della massa plasmatica nella prova dell'acqua.

Dott. Paolo Levi e Dott. Enrico Castellani.

Scopo delle nostre ricerche è stato lo studio delle modificazioni determinate nella composizione percentuale e nel volume totale di plasma e di globuli dall'introduzione di forti quantità d'acqua nell'organismo per via enterale.

Sinora le indagini molto numerose su questo argomento si sono rivolte quasi esclusivamente allo studio delle variazioni percentuali dei globuli rossi, dell'emoglobina, del contenuto in proteine del plasma; mentre poche ricerche sono state eseguite sul comportamento del volume assoluto del plasma e del sangue in toto.

Ha dominato e domina ancora molto, in questo campo di indagini, il concetto della costanza di composizione del sangue, all'infuori del contenuto in acqua; dato il valore percentuale delle proteine, dell'emoglobina, dei globuli e del residuo secco, il variare del valore di questi elementi, per azione di determinati stimoli del ricambio idrosalino, dovrebbe dipendere dal tenore in acqua, che regola la concentrazione anche degli altri compo-

nenti del sangue. Davanti allo stimolo idrico, il sangue si comporterebbe, quindi, in modo passivo, sottostando a processi di diluizione o di concentrazione; lo spostamento delle varie « costanti » rispetto ai valori-base permetterebbe di riconoscere, perciò, praticamente le modificazioni dell'idremia, determinate da vari stimoli e particolarmente dall'introduzione di copiose quantità d'acqua nell'organismo.

Dato questo concetto della fissità di composizione del sangue e del suo comportamento passivo di fronte agli stimoli acquosi, si potevano ritenere relativamente sufficienti i criteri di studio delle diverse « costanti ». Se si considerano, pertanto, i risultati ottenuti dai vari autori, i quali hanno seguito questi principii, in una grandissima quantità di ricerche, si resta colpiti dalla discordanza dei risultati da essi ottenuti sia nella misura, sia nel significato stesso delle variazioni. Così, per ricordare soltanto le principali osservazioni a questo riguardo, alle numerose indagini compiute in vari tempi, dalle quali è risultato che i globuli rossi e l'emoglobina diminuiscono in varia proporzione e che pure il tasso delle proteine del plasma presenta una certa diminuzione (Gollwitzer-Meyer e Rabl, Marx, ecc.), si contrappongono le ricerche eseguite da Mc Collum e Benson, Haldane e Pristley, ecc., dalle quali non apparirebbero che minime variazioni dell'emoglobina e scarse o nulle modificazioni del contenuto proteico del siero. Nonnenbruch, nelle sue ricerche di questi ultimi tempi, ammette che in seguito ad introduzione di acqua (per sondaggio duodenale o per ingestione) si verifichi una notevole caduta di globuli rossi nel sangue arterioso. Govaerts, pure recentemente, non ha potuto osservare, dopo introduzione di un litro d'acqua, diminuzioni costanti dell'emoglobina del sangue arterioso; questa si mantiene invariata o presenta minime variazioni al pari delle proteine.

Le nuove nozioni hanno portato oggi ad orientamenti diversi, togliendo ogni fondamento alla classica concezione sul modo di comportarsi dei componenti sanguigni di fronte agli stimoli idrosalini, e parlano del facile adattarsi del sangue circolante agli stimoli. La massa sanguigna « in toto » risponde agli stimoli che interessano il ricambio dell'acqua (Greppi).

Per giungere ai nuovi orientamenti, era necessario usare dei procedimenti coi quali si potessero studiare le modificazioni del volume del sangue; a tale risultato è stato possibile arrivare mediante le nuove tecniche per la determinazione della massa di sangue. Fra i vari metodi, quello del rosso Congo, mediante il calcolo della diluizione del colore introdotto nella vena, ci permette di conoscere il volume totale del plasma circolante con un errore minimo (2 %, secondo Greppi e Ratti). La determinazione del volume del plasma ha la massima importanza per noi, perchè oltre all'interesse che abbiamo per la parte liquida del sangue, evita due errori: quello legato al calcolo della percentuale di globuli e quello dovuto all'ineguale distribuzione di globuli e di plasma nei vari distretti circolatori, che, naturalmente, si accentua in seguito ai forti squilibri dovuti all'introduzione di abbondanti quantità di liquido.

Dresel e Leitner hanno recentemente studiato le modificazioni della massa di sangue in seguito ad introduzione d'acqua per via enterale; essi hanno determinato la massa sanguigna col rosso Congo prima della bevuta

di un litro d'acqua ed hanno ripetuto la determinazione della massa dopo trenta minuti, seguendo esattamente la stessa tecnica. Hanno potuto osservare un notevole aumento del volume di sangue per passaggio in circolo di acqua, globuli e proteine.

L'aumento di globuli, secondo gli Autori, non si verifica negli splenectomizzati; i globuli proverrebbero quindi dalla spremitura della milza. Una riserva si deve fare a questa ricerca, riguardo all'esattezza del calcolo della seconda massa di sangue, in quanto che, come ha dimostrato algebricamente Parino, le determinazioni ripetute a breve distanza di tempo, non sono precise se non si usano particolari accorgimenti di tecnica.

Più recentemente ancora, Pellegrini ha studiato il comportamento della massa di sangue, dell'emoglobina e delle proteine dopo introduzione di acqua per via enterale e parenterale nei soggetti normali. L'A. ha notato costantemente un aumento temporaneo della massa di sangue, della durata complessiva di circa mezz'ora dopo fleboclisi e di circa due ore e mezzo dopo bevuta di un litro d'acqua. Contemporaneamente, le proteine, l'emoglobina e la massa di globuli appaiono relativamente diminuiti, mentre in senso assoluto la massa di globuli presenta leggeri aumenti. La diluizione sarebbe dovuta prevalentemente ad un aumento della parte liquida del sangue. Dalle variazioni dell'emoglobina, si avrebbe un indice esatto delle variazioni idremiche.

Tecnica. — Nella Clinica Medica di Milano, già da vari anni si stanno compiendo, sotto la direzione di Greppi, ricerche sistematiche sulla determinazione della massa di sangue e sui vari problemi che riguardano la composizione e la distribuzione del sangue in diverse condizioni cliniche e sperimentali (Greppi, Ratti, Buccianti, Parino). Attualmente lo studio viene rivolto, con particolare riguardo, al ricambio idrico in diverse condizioni di esperimento (Beltoni e De Leonardi, Buccianti, ecc.). Noi ci siamo occupati dello studio delle variazioni di volume del plasma, oltre che della massa di globuli, in seguito ad ingestione d'acqua; abbiamo pure creduto necessario seguire, durante la prova dell'acqua, il comportamento della diuresi.

Le ricerche sono state condotte su individui relativamente normali, avendo considerato come tali dei soggetti ricoverati in Clinica per malattie di poca importanza, con funzionalità cardio-renale perfettamente integra ed a crasi sanguigna normale. Questi individui erano tenuti a dieta mista, costante, per alcuni giorni prima delle prove.

Si è determinato, in una prima mattina, il volume del plasma circolante, col metodo del rosso Congo, secondo la tecnica usata nella Clinica. Si è stabilita la percentuale di plasma e di globuli nel sangue prelevato da una vena del braccio, riducendo al minimo indispensabile la stasi; si prelevavano circa 10 cmc. di sangue, reso incoagulabile con aggiunta di ossalato di potassio (1), in provetta da centrifuga millimetrata e si portavano a centrifugazione completa. Indirettamente, si è calcolato il volume totale del sangue e dei globuli circolanti. Nel sangue venoso stesso, si sono determinate l'emoglobina (emometro di Sahli) e le proteine dall'indice refrattometrico del siero (refrattometro di Pulfrich).

A proposito della determinazione della massa di sangue col metodo del rosso Congo, si potrà obiettare che i valori ottenuti sono relativi e che il calcolo del volume totale di sangue e di globuli circolanti è fatto indirettamente. Già si è detto dell'ineguale distribuzione di globuli e di plasma nel circolo, che si oppone alla esattezza del metodo;

(1) Nelle prime nove determinazioni si è usata una soluzione anticoagulante molto concentrata (30 %); questa però produce una cospicua contrazione dei globuli e perciò la percentuale calcolata appare inferiore a quella reale (Parino). Per questo motivo, nelle successive determinazioni si è fatto uso d'una soluzione anticoagulante isotonica pei globuli rossi (1 cmc. di ossalato neutro di potassio all'1,79 %).

quest'aggravante, però, ha minor valore se si tien conto che si tratta di individui normali, a riposo, e che la determinazione viene fatta a digiuno. Con l'introduzione dell'acqua, invece, si determina un profondo squilibrio; ma la massa plasmatica vien calcolata direttamente ed è quella che, per noi, offre il maggior interesse.

La mattina successiva alla determinazione della massa di sangue a digiuno, si procedeva alla prova dell'acqua e si ripeteva la determinazione della massa durante la prova. All'individuo, che era naturalmente a digiuno da 14-15 ore, veniva fatta bere in circa dieci minuti una quantità d'acqua corrispondente a 20 cmc. per chilogrammo di peso del soggetto. Di venti in venti minuti, per la durata di circa due ore, due ore e mezzo, secondo i casi, abbiamo fatto dei salassi di 10 cmc. di sangue alla cubitale. Il sangue veniva raccolto in provetta da centrifuga millimetrata, reso incoagulabile e centrifugato al massimo. Così si è potuto seguire in curva il rapporto plasma-globuli e nello stesso tempo nel sangue venoso si sono determinati alcuni dati emometrici ed il valore delle proteine nel siero.

Negli stessi soggetti, come si è detto, si è fatta una seconda determinazione della massa di sangue col rosso Congo, dopo la bevuta d'acqua, nella maggioranza dei casi dopo 80 minuti dall'ingestione del liquido e in pochi altri dopo 20 minuti. In qualche soggetto abbiamo determinato nella stessa mattina la massa di sangue a digiuno e durante la prova dell'acqua, ripetendo quindi a breve distanza di tempo l'iniezione della sostanza colorante; i risultati ottenuti sono stati così contraditttori e persino assurdi (a conferma di quanto ha dimostrato Parino), che ci hanno fatto desistere dal continuare le ricerche secondo tale criterio ed abbiamo proseguito le nostre indagini in due mattine successive, determinando, nella prima, la massa di sangue a digiuno, e nella seconda la massa di sangue durante la prova dell'acqua.

Si è tenuto conto, pure, della quantità di urine emesse durante le due ore e mezzo della prova, raccogliendole ogni venti minuti cioè contemporaneamente ai prelievi di sangue dalla vena e, per le singole frazioni di urina, si è tenuto conto della quantità, peso specifico, urea e cloruri.

*
* *

Nelle tabelle sono stati riportati i dati riguardanti i valori delle proteine del siero, dell'emoglobina, dei rapporti plasma-globuli, ed i valori della massa di plasma e di globuli ottenuti direttamente col metodo del rosso Congo prima e durante la prova dell'acqua.

Risultati.

Dall'esame dei risultati ottenuti nelle ricerche su un discreto numero di soggetti, un fatto appare molto chiaro, su cui è opportuno richiamare sin d'ora l'attenzione ed è la dimostrazione della facilità di mutamento del volume del plasma rispetto ai valori di partenza in un dato soggetto. Precisamente, la modificazione essenziale che si è notata nel corso di queste ricerche è stata quella di un notevole aumento del volume di plasma al di sopra del valore base, vale a dire di un'*iperplasmia*, che potremmo anche chiamare « pletora plasmatica ».

Se coi risultati conseguiti usando i nuovi mezzi di indagine poniamo a confronto quelli che sono i criterî fin qui seguiti in tema di ricambio idrico, dobbiamo necessariamente convincerci che le variazioni relative o percentuali non solo sono insufficienti, ma anche fallaci, tanto che in un primo tempo non lasciano neppur sospettare l'avvenuto precoce aumento del plasma circolante.

Prendiamo infatti in considerazione i varî dati.

Un primo elemento insufficiente è il tasso delle proteine del siero (tab. I). Le variazioni delle proteine non seguono un andamento costante, non presentano alcun legame fisso con le variazioni della massa plasmatica; il più

TABELLA I. — *Variazioni delle proteine del plasma nella prova dell'acqua.*

	I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII	
Tempo	Proteine	Variaz. %	Proteine	Variaz. %	Proteine	Variaz. %	Proteine	Variaz. %	Proteine	Variaz. %	Proteine	Variaz. %	Proteine	Variaz. %	Proteine	Variaz. %
Digiuno	7,63		8,06		8,28		8,28		8,28		7,62		8,71		8,34	
20'	7,41	— 0,22	7,84	— 0,22	8,73	+ 0,45	8,06	— 0,22	8,06	— 0,22	7,41	— 0,21	8,92	+ 0,21	8,06	— 0,28
40'	7,41	— 0,22	6,77	— 1,29	8,06	— 0,22	7,84	— 0,44	8,06	— 0,22	7,41	— 0,21	8,92	+ 0,26	8,28	— 0,06
60'	—	—	7,41	— 0,65	8,06	— 0,22	8,28	0	8,06	— 0,22	7,41	— 0,21	—	—	—	—
80'	—	—	7,41	— 0,65	8,06	— 0,22	8,28	0	8,06	— 0,22	7,41	— 0,21	—	—	8,28	— 0,06
100'	—	—	7,41	— 0,65	7,85	— 0,43	8,28	0	8,28	0	7,41	— 0,21	9,33	+ 0,62	—	—
120'	—	—	7,84	— 0,22	7,85	— 0,43	8,28	0	8,28	0	7,41	— 0,21	8,92	+ 0,21	8,06	— 0,22
140'	—	—	—	—	8,06	— 0,22	—	—	8,06	— 0,22	—	—	—	—	—	—

	IX		X		XI		XII		XIII		XIV		XV	
Tempo	Proteine	Variaz. %	Proteine	Variaz. %	Proteine	Variaz. %	Proteine	Variaz. %	Proteine	Variaz. %	Proteine	Variaz. %	Proteine	Variaz. %
Digiuno	8,28		7,20		6,12		7,41		7,20		6,55		6,12	
20'	8,28	0	7,41	+ 0,21	6,76	+ 0,64	7,20	— 0,21	6,37	0,83	6,55	0	6,12	0
40'	8,06	— 0,22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
60'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
80'	8,06	— 0,22	—	—	6,55	+ 0,43	7,20	— 0,21	7,20	0	6,77	+ 0,22	6,55	+ 0,43
100'	—	—	7,41	+ 0,21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
120'	8,06	— 0,22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
140'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabella II. — *Variazioni dell'emoglobina nella prova dell'acqua.*

	I		II		III		IV		V		IV		VII		VIII		IX	
Tempo	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %
Digiuno	90		77		80		89		88		82		72		85		95	
20'	85	— 5	75	— 2	80	0	87	— 2	88	0	79	— 3	72	0	85	0	93	— 2
40'	84	— 6	75	— 2	75	— 5	—	—	86	— 2	80	— 2	72	0	83	— 2	92	— 3
60'	—	—	73	— 4	75	— 5	82	— 7	84	— 4	80	— 2	—	—	—	—	—	—
80'	—	—	71	— 6	71	— 9	81	— 8	82	— 6	77	— 5	—	—	85	0	90	— 5
100'	—	—	71	— 6	70	— 9	78	—11	82	— 6	84	+ 2	72	0	—	—	90	— 5
120'	—	—	67	—10	70	—10	80	— 9	85	— 3	81	— 1	72	0	83	— 2	—	—
140'	—	—	—	—	65	—15	—	—	83	— 5	—	—	—	—	—	—	—	—

	X		XI		XII		XIII		XIV		XV		XVI		XVII	
Tempo	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %	Hb.	Variaz. %
Digiuno	78		80		85		80		80		90		88		80	
20'	78	0	80	3	82	0	82	+ 2	78	— 2	92	+ 2	90	+ 2	80	0
40'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
60'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
80'	—	—	80	3	82	0	78	— 2	82	+ 2	90	0	88	0	80	0
100'	78	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
120'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
140'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABELLA III. — *Variazioni del rapporto plasma-globuli nella prova dell'acqua.*

	I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII		IX	
Tempo	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %
Digiuno	64,7	35,3	67,3	32,7	65,7	34,3	65	35	65,8	34,2	61,4	38,6	71,1	28,9	68	32	66,5	33,5
20'	—	—	65,8	34,2	61,8	38,2	63,1	36,9	63,7	36,3	59,3	40,7	67,3	32,7	66,9	33,1	69,6	30,4
40'	60,3	39,7	65	35	64,6	35,4	—	—	61,2	38,8	63,3	36,7	68,5	31,5	70	30	67,8	32,2
60'	—	—	65,2	34,8	64,9	35,1	64,3	35,7	64,3	35,7	63,3	36,7	—	—	—	—	—	—
80'	—	—	67,3	32,7	65,4	34,6	64,6	35,4	61,2	38,8	61,6	38,4	66,9	33,1	64	36	68,2	31,8
100'	—	—	67,3	32,7	64,6	35,4	70	30	64,7	35,3	61,4	38,6	—	—	—	—	—	—
120'	—	—	66,2	33,8	66,5	33,5	66,1	33,9	64,6	35,4	61,6	38,4	69,3	30,7	69,4	30,6	66,1	33,9
140'	—	—	—	—	66,5	33,5	66,1	33,9	62,5	37,5	—	—	—	—	—	—	—	—

	X		XI		XII		XIII		XIV		XV		XVI		XVII	
Tempo	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %	Plasma %	Globuli %
Digiuno	58,7	41,3	59,1	40,9	57,4	42,6	60	40	59,3	40,7	52,8	47,2	54,3	45,7	56,8	43,2
20'	56,3	43,7	57,9	42,1	56,1	43,9	58,7	41,3	58,6	41,4	54,2	45,8	50	50	56,4	43,6
40'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
60'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
80'	—	—	56,6	43,4	56,8	43,2	58,2	41,8	59,1	40,9	52,4	47,6	53,1	46,9	54,5	45,5
100'	56,6	43,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
120'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
140'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—

TABELLA IV. — *Variazioni della massa percentuale ed assoluta di globuli e di plasma nella prova dell'acqua.*

Caso	Distanza di tempo dalla bevuta	Peso del soggetto in Kg.	Acqua introdotta in cmc.	MASSA DI GLOBULI ROSSI				MASSA DI PLASMA				Differenza fra le due determinazioni di globuli rossi		Differenza fra le due determinazioni di plasma	
				Percentuale		Totale		Percentuale		Totale		in cmc.	in % di massa di sangue	in cmc.	in % di massa di sangue
				I determ.	II determ.	I determ.	II determ.	I determ.	II determ.	I determ.	II determ.				
VII	80'	70	1400	34,3	33,1	1950	2470	65,7	66,9	3740	5000	+ 520	+ 9,1	+ 1260	+ 22,1
VIII	80'	67	1400	32	36	1680	2670	68	64	3580	4730	+ 990	+ 27	+ 1150	+ 32
IX	80'	60	1200	33,5	31,8	1720	1840	66,5	68,2	3400	3960	+ 120	+ 2,8	+ 560	+ 10,9
X	80'	60	1200	41,3	43,4	2070	2540	58,7	56,6	3110	3280	+ 470	+ 9	+ 170	+ 3,2
XI	80'	70	1400	40,9	40,2	2140	2420	59,1	59,8	3100	3600	+ 280	+ 5,3	+ 500	+ 9,5
XII	80'	56	1100	42,6	43,2	1880	1930	57,4	56,8	2500	2540	+ 50	+ 1,1	+ 70	+ 0,9
XIII	80'	58	1200	40	41,8	1790	2100	60	58,2	2690	2860	+ 310	+ 6,9	+ 170	+ 3,8
XIV	80'	48	1000	45,2	40,9	1200	1060	54,8	59,1	1460	1540	— 140	— 5,2	+ 80	+ 3
XV	20'	70	1400	47,2	45,8	2920	3150	52,8	54,2	3240	3470	+ 230	+ 3,8	+ 230	+ 3,8
XVI	20'	46	800	47,7	50	1960	2620	52,3	50	2150	2620	+ 660	+ 16	+ 470	+ 11,4
XVII	20'	72	1400	45,5	43,6	2300	2520	54,5	56,4	3150	3270	+ 220	+ 4,3	+ 120	+ 2,2

SPIEGAZIONE DELLA TABELLA. — Per « massa percentuale » di globuli o di plasma, si intende la quantità di massa globulare o plasmatica in 100 volumi di sangue (sangue venoso). La I determinaione è stata eseguita nell'individuo a digiuno, in condizione di riposo; la II determinazione, dopo 80 o 20 minuti dalla bevuta dell'acqua, secondo i casi.

delle volte hanno un comportamento loro proprio. Vi sono stati alcuni casi in cui si è osservata una diminuzione del contenuto percentuale di proteine e tale diminuzione si è mantenuta nelle prime due ore dall'ingestione dell'acqua; in molti altri casi, invece, il valore percentuale si è presentato leggermente aumentato oppure anche immutato, ma, poichè esiste in tutti i casi contemporaneamente l'iperplasmia, ne viene che in conclusione c'è stato un aumento assoluto della quantità di proteine circolanti.

Anche le variazioni dell'emoglobina non presentano un significato costante verso l'idremia (tab. II).

In molti soggetti si verifica una diminuzione del pigmento sanguigno, già venti minuti dopo la bevuta; questa presenta il massimo circa 60-80 minuti dopo e poi decresce. In altri casi, invece, il tasso emoglobinico si mantiene costante per tutta la durata della prova od anche presenta qualche leggero aumento.

L'insufficienza dei dati percentuali si rivela anche nei riguardi della proporzione fra globuli e plasma nell'unità di volume di sangue (tab. III). Anche qui le variazioni non sono sufficienti per misura e talora nemmeno per significato; seguendo di venti in venti minuti il rapporto plasma-globuli, si ottengono delle curve tutt'affatto variabili da soggetto a soggetto, e nello stesso individuo lo spostamento della parte corpuscolata o plasmatica non avviene in modo univoco, ma presenta continue oscillazioni. Le variazioni sono persino contrarie di senso a quelle che realmente interessano la massa liquida circolante; in quasi tutti i casi, infatti (15 su 17), si è potuto osservare che nel primo periodo della prova dell'acqua — in genere dopo venti minuti — si verifica un aumento, talora cospicuo, della massa percentuale dei globuli nonostante che esista contemporaneamente un aumento del volume totale del plasma, come si dimostra dalla ricerca apposita.

Non è possibile, quindi, coi valori percentuali o relativi avere non solo la misura, ma nemmeno l'idea delle variazioni interessanti il plasma od i globuli od entrambi questi elementi. Soltanto le determinazioni dirette possono dimostrarci veramente le modificazioni del volume totale dei singoli componenti del sangue.

Determinando la massa di sangue prima e dopo l'ingestione d'acqua, a distanza di 80 minuti, si osservano aumenti notevoli della massa del sangue circolante « in toto », con interessamento di entrambi i componenti, ma più specialmente gli aumenti sono dovuti ad accrescimento della parte liquida, mentre la parte corpuscolata partecipa meno a questo mutamento di volume (tab. IV). Solo in un caso (XIV) si nota una diminuzione della massa di sangue avvenuta a spese della parte corpuscolata, mentre la parte liquida appare aumentata. È da tener presente che, in quel caso, si trattava di un soggetto molto giovane, di scarso peso corporeo, con piccola massa di sangue, al quale non si riuscì a fare ingerire tutta la quantità d'acqua stabilita solitamente nella misura di 20 cmc. per chilogrammo di peso.

Abbiamo determinato alcune volte la massa di sangue dopo 20 minuti dalla bevuta, anzichè dopo 80, e già in questo primo periodo di tempo abbiamo notato un aumento cospicuo del volume di sangue, sia a carico della parte liquida che corpuscolata. Dunque, l'iperplasmia esiste già precocemente e nel momento in cui, nella quasi totalità dei soggetti, i dati percen-

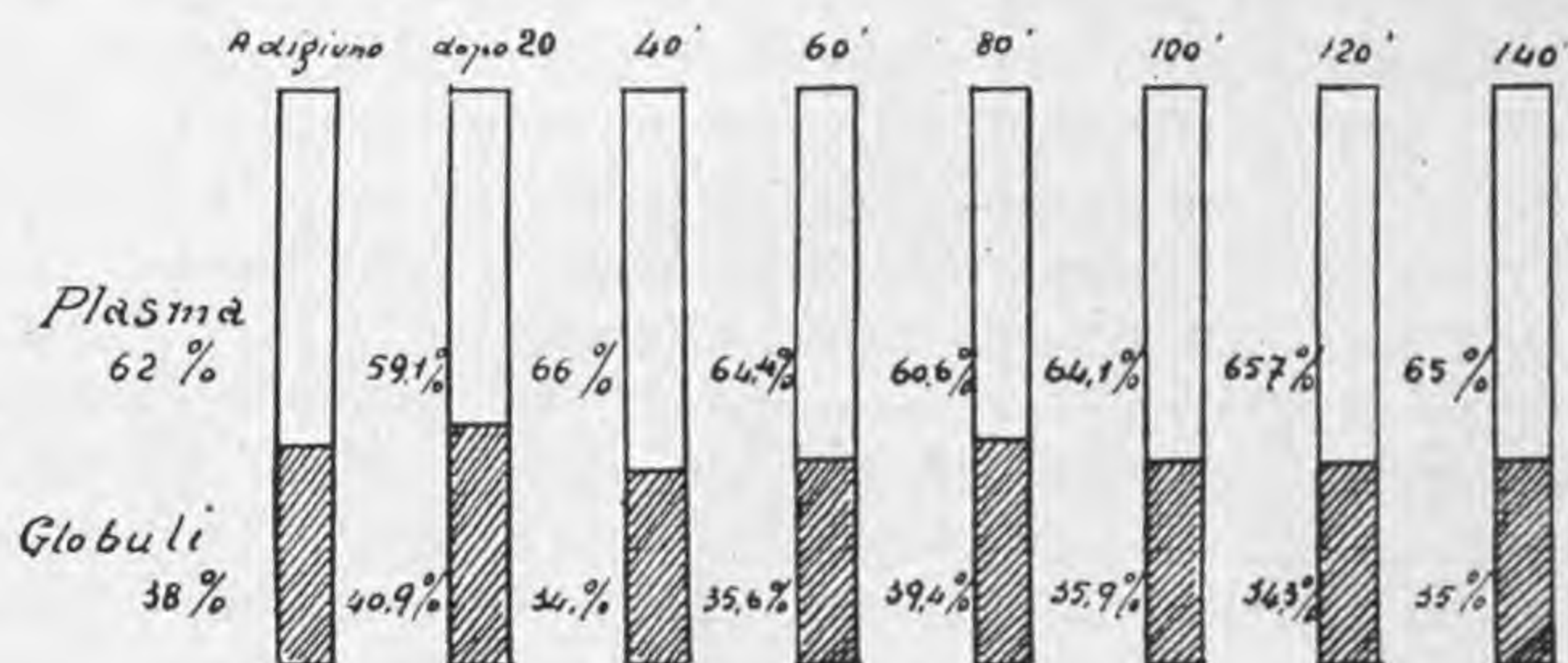
tuali deporrebbero per uno spostamento a favore della parte corpuscolata del sangue.

Gli aumenti della massa di sangue sono compresi fra 90 e 2140 cmc. e in rapporto alla massa di sangue sono del 2-59 %; quelli del plasma oscillano fra 40 e 1260 cmc. ed in rapporto alla massa sanguigna sono dell'1-32 %. In media, l'aumento del sangue « in toto » nei casi da noi studiati è di cmc. 785, l'aumento del plasma di cmc. 431.

Per meglio chiarire il modo di comportarsi dei rapporti plasma-globuli e le modificazioni di volume totale del plasma e dei globuli, e delle proteine del plasma, riscontrate nei varî soggetti durante la prova dell'acqua, abbiamo dedotto dalla media delle variazioni osservate come esempio schematico, il comportamento dei rapporti plasma-globuli e quello del plasma e del suo contenuto in proteine per un soggetto di giovane età, del peso medio di kg. 61, facendone il confronto con la composizione normale attribuita al medesimo soggetto:

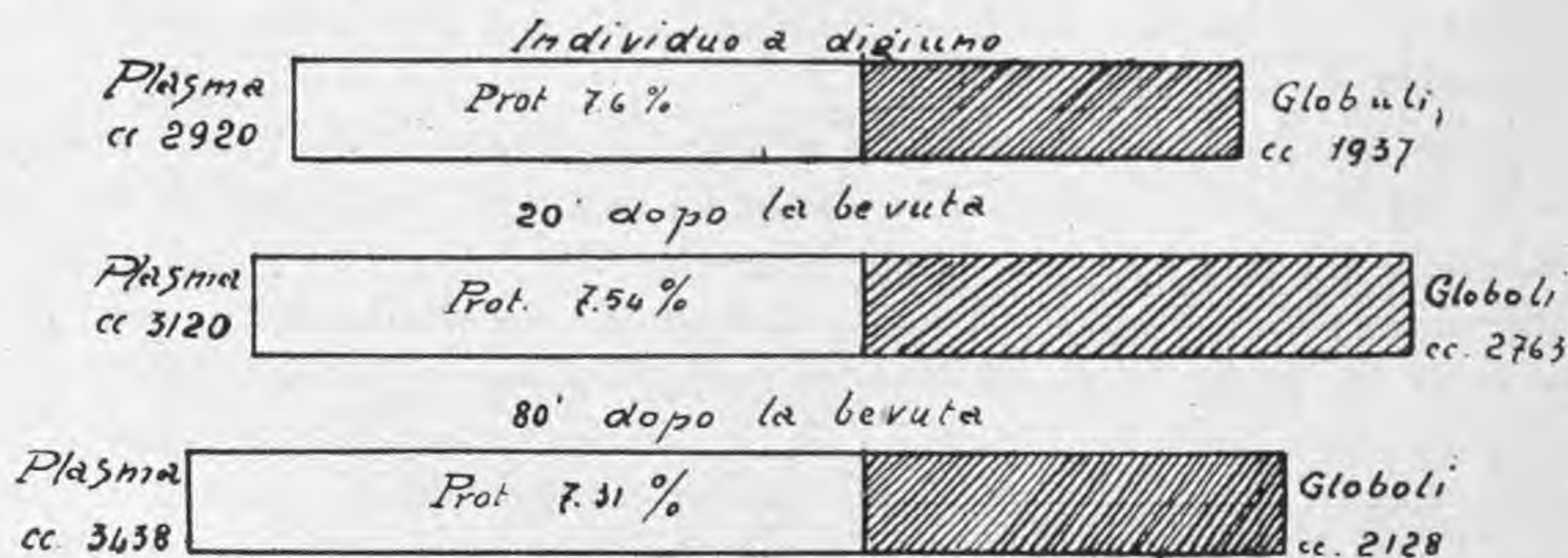
A digiuno dopo 20 40' 60' 80' 100' 120' 140'

Plasma 62 % — 59.1% 66% 64.4% 60.6% 64.1% 65.7% 65%

Globuli 38 % — 40.9% 34.% 35.6% 39.4% 35.9% 34.3% 35%

Comportamento delle quantità di plasma e di globuli in 100 volumi di sangue (dati percentuali) durante la prova dell'acqua. Si noti l'aumento paradossale di globuli dopo 20 minuti dall'ingestione dell'acqua.

Individuo a digiuno: Plasma cc 2920 — Prot 7.6 % — Globuli cc 1937

20' dopo la bevuta: Plasma cc 3120 — Prot. 7.54 % — Globoli cc. 2763

80' dopo la bevuta: Plasma cc. 3438 — Prot 7.31 % — Globoli cc. 2128

Valori assoluti di plasma e globuli durante la prova dell'acqua.

Il fatto più interessante che le nostre esperienze abbiano messo in luce è l'*iperplasmia assoluta*; il plasma partecipa, come massa liquida circolante, in modo cospicuo, e, possiamo dire, molto precoce, ai mutamenti determinati nel ricambio idrosalino dall'ingestione di forti quantità d'acqua. Già Dresel e Leitner, come si è detto sopra, ed anche Pellegrini hanno trovato aumenti notevoli della massa circolante, dopo introduzione d'acqua

per via enterale, aumenti che interessano sia la parte liquida che la parte corpuscolata. Le nostre indagini, mentre confermano tali risultati, rivelano la precocità con cui l'iperplasmia si manifesta e parlano chiaramente contro le variazioni relative o percentuali come indice sicuro delle modificazioni assolute subìte dalla massa circolante.

Chi determina in curva, su campioni di sangue prelevati durante la prova, i valori percentuali di globuli e di plasma e da questi vuol risalire al computo del mutamento assoluto della massa circolante, cade evidentemente in errore e ciò perchè considera ancora, secondo l'antico concetto, la massa di sangue come qualcosa di fisso di fronte agli stimoli idrosalini; non pensa, invece, che il sangue si adatta e risponde volumetricamente agli stimoli. Greppi, prendendo atto delle nostre ricerche allora in corso, ha recentemente, in modo chiaro, affermato il concetto della partecipazione attiva della massa di sangue agli stimoli che interessano il ricambio dell'acqua, concetto a cui si è portati necessariamente dalla dimostrazione della pletora plasmatica.

Che si tratti realmente di « iperplasmia » e non di semplici flussi idrosalini, lo dice chiaramente il contegno delle proteine. Già abbiamo visto come le variazioni delle proteine non presentano alcun legame fisso con quelle della massa di plasma; in alcuni soggetti le proteine hanno subìto un aumento od anche si sono mantenute costanti durante tutta la prova della diuresi provocata; cioè anche in quest'ultimo caso si è verificato un aumento assoluto delle proteine (iperproteinemia) contemporaneo all'iperplasmia. Dunque, si può a ragione affermare che i mutamenti di volume del plasma non sono dovuti a fatti di semplice diluizione, ma a modificazioni vere del plasma circolante, sono cioè reali fenomeni di iperplasmia.

Il modo di comportarsi delle proteine del siero è da riferirsi alla possibilità di modificazioni, nei diversi momenti, delle masse di riserva a contenuto diverso e variabile, ed il fegato è qui certamente uno degli organi principali, deputati al ricambio ed alla distribuzione del contenuto acquoso e salino del sangue (Greppi).

Anche l'iperglobulia assoluta, quale appare dalle nostre ricerche, è da tener presente; già Dresel e Leitner l'hanno constatata ed hanno ammesso ch'essa derivi dalla milza, poichè in soggetti splenectomizzati avrebbero osservato solo aumenti della parte liquida del sangue. A questo proposito, ripetiamo qui le riserve che abbiamo espresso più sopra per il calcolo della massa globulare; però, un certo aumento della massa corpuscolata appare costante coi metodi usati, anche se di grado minore di quello della parte liquida.

Riguardo l'origine di quest'iperglobulia, che è di una certa entità (aumenti da 50 a 1000 cmc. di globuli, in media 337 cmc.), è probabile che essa sia in rapporto, oltre che con la contrazione della milza, anche con una mobilizzazione più vasta di globuli che si trovano in altri organi o distretti dell'organismo, analogamente a quanto si può supporre avvenga per l'iperglobulia adrenalinica, secondo le ricerche di Greppi e Parino.

A proposito delle modificazioni della composizione del sangue in condizioni fisiopatologiche provocate, torna qui opportuno ricordare come anche gli esperimenti con l'adrenalina abbiano messo in luce una notevole e

precoce compartecipazione del plasma ai mutamenti provocati nel ricambio idrosalino e ad altre variazioni che possono avvenire contemporaneamente di varie funzioni organiche. Nei soggetti normali, con reazione vivace all'adrenalina, Greppi e Parino hanno osservato aumento « in toto » del sangue circolante (iperplasmia e iperglobulia assoluta) e contemporaneamente acidosi ed inibizione della diuresi idrica e salina. Dunque, anche nella prova dell'adrenalina, come in quella della diuresi provocata, è stato stabilito un netto grado di iperplasmia ed il ricambio idrico appare notevolmente interessato.

Contemporaneamente ai prelievi di sangue dalla vena del gomito, di venti in venti minuti, per stabilire le variazioni del rapporto plasma-globuli e determinare direttamente la massa di sangue, abbiamo seguito pure il comportamento della diuresi. Si è osservato un aumento della diuresi; questa, il più delle volte, inizia già venti minuti dopo la bevuta dell'acqua, aumenta gradatamente e raggiunge il suo massimo dopo sessanta, ottanta minuti, poi decresce. Si nota contemporaneamente una diminuzione progressiva del peso specifico e del contenuto percentuale in urea e cloruri. Nella terza mezz'ora, il peso specifico sale ed anche il contenuto in urea e cloruri torna a poco a poco alle cifre normali. In tre ore viene eliminata una quantità di urina quasi uguale alla quantità d'acqua introdotta. In complesso, la prova dell'acqua è apparsa, perciò, completamente normale.

In conclusione, le nostre ricerche hanno permesso di stabilire che nella prova dell'acqua « tipo Volhard » si verifica sempre e precocemente un netto grado di *iperplasmia*, associato con *iperglobulia*, senza che un rapporto esista nè di misura nè di significato con le variazioni percentuali dei componenti del sangue. Anzi, i dati relativi appaiono del tutto insufficienti a svelare l'esistenza e l'entità delle modificazioni, sia del volume del sangue, sia dei suoi componenti. Contemporaneamente, aumenta la diuresi e diminuisce il contenuto percentuale di urea e di cloruri delle urine.

RIASSUNTO.

In base alle ricerche compiute su 17 soggetti considerati come normali, gli AA. giungono alla conclusione che nella prova dell'acqua « tipo Volhard », si verifica sempre e in modo precoce un notevole aumento del volume totale di plasma (iperplasmia) associato con iperglobulia, che non è in rapporto con le variazioni percentuali dei componenti del sangue. Si dimostra, anzi, che i dati relativi sono affatto fallaci nello svelare sia l'esistenza che l'entità delle modificazioni del volume del sangue e dei suoi singoli componenti.

BIBLIOGRAFIA.

DRESEL u. LEITNER. *Zur Physiologie des Wasserhaushalts.* Zeit. f. Klin. Woch., n. 29, luglio 1928.

ID. ID. *Zur Physiologie u. funktionelle Pathologie des Wasserhaushaltes.* Zeit. f. Klin. Med., vol. 111, 1929.

GOLLWITZER-MAYER u. RABL. *Untersuchungen über den Wasserhaushalt.* Zeit. f. d. ges. exp. Med., vol. 53, 1926.

GOVAERTS et CAMBIER. *Influence de la dilution du sérum sanguin sur les rapports albumines-globulines.* Comptes rendus de la Soc. de Biol., nov. 1929.

ID., ID. *Variations de la teneur du sang artériel en protéines et en sels dissous au cours de la diurèse par l'eau chez l'homme.* Ibid., febbraio 1930.
ID., ID. *La diurèse consécutive à l'absorption d'eau par voie entérale et parentérale.* Bull. de l'Acad. Royale de Méd. de la Belgique, novembre 1930.
ID., ID. *Influence de l'introdution de l'eau dans le duodénum sur la teneur du sang artériel en hémoglobine.* Comptes R. de la Soc. de Biol., n. 27, 1930.
GREPPI. *Sulla pletora plasmatica e sul concetto di idremia nel campo del ricambio idrico.* Accad. Med. Lomb., giugno 1930; Rassegna Medica, 1931.
GREPPI e PARINO. *Pletora sanguigna ed acidosi nella reazione all'adrenalina.* Fisiologia e Medicina, Roma, 1931.
HALDANE and PRIESLEY. *The regulation of excretion of water by the kidneys.* Journ. of Physiol., vol. 50, 1915.
MARX. *Untersuchungen über den Wasserhaushalt.* Klin Woch., vol. 4, 1927.
MC COLLUM and BENSON. *On the composition of diluite renal excretions.* Journ. of Biol. Chem., vol. 6, 1909.
NONNENBRUCH. *Pathologie u. Pharmakologie des Wasserhaushaltes.* Handb. d. norm. u. pathol. Physiologie, Bd. XVII, 1926.
ID. *Ueber das Verhalten der Erythrocyten des arteriellen Blutes nach enteraler Wasserzufuhrt.* Band. 112, 1930.
PARINO. *Di alcuni dettagli tecnici sulla determinazione del volume del sangue circolante eseguita con il metodo del rosso Congo.* Diagnostica e Tecnica di Laboratorio, agosto 1931.
PELLEGRINI. *Sulle variazioni della massa del sangue provocate da introduzione enterale e parenterale di acqua, sulle variazioni dell'idremia e sui mezzi di determinazione di esse.* Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia, 1931.
ID. *Studio clinico di alcune modificazioni del sangue e della diuresi dopo introduzione di acqua nell'organismo. I rapporti fra idremia e diuresi.* Arch. di Pat. e Clin. Med., 1931.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore incaricato: Prof. S. SILVESTRI.

Diabete mellito con sintomi pluriglandolari in soggetto tubercoloso

per il dott. SERAFINO MANCA.

La possibilità, di una origine pluriglandolare del diabete viene ad essere oggi ripetutamente portata in campo dalla descrizione di casi clinici nei quali si manifestano fenomeni speciali riportabili ad alterata attività di più ghiandole a secrezione interna.

Talvolta alcuni gruppi di sintomi possono avere un decorso transitorio, modificarsi o cedere ad altri e decorrere in seconda linea come endocrinoaritmie (Pende) che accompagnano la sintomatologia di un quadro patologico riferibile all'alterazione ghiandolare prelevante. Per cui oggi, che si è rilevato questo polimorfismo, si può parlare appunto di *sindromi diabetiche*.

È certo che, a parte il reperto di alterazioni ghiandolari dirette, secondarie ad una malattia concomitante nota a base anatomica definita, il concetto della disfunzione di alcuni gruppi ghiandolari endocrini come espressione di alterazioni idiopatiche, basato tuttavia sulle salde indagini funzio-

nali di esse, non ci può delimitare l'entità delle lesioni a carico dei vari gruppi ghiandolari, che pure ci appaiono nella sintomatologia tra loro intimamente legati. Riesce difficile spesso *analizzare e valutare* tali sintomi, anche perchè nel complesso meccanismo delle influenze ormoniche alcuni di essi possono essere comuni alla semeiologia di diverse ghiandole od in speciali condizioni morbose, influenzati da un diverso meccanismo patogenetico.

Quando una malattia infettiva grave infatti si svolge parallelamente ad un diabete, e lo studio istologico appare insufficiente a dimostrare alterazioni delle ghiandole che appaiono interessate, è assai complesso stabilire i rapporti fra le due forme morbose e particolarmente, nel caso speciale, quanto alcuni sintomi a tipo pluriglandolare manifestatisi durante il duplice decorso siano espressione della sindrome diabetica pura e quanto influisca su di essi l'associazione morbosa.

Noi crediamo di poter prendere in considerazione a questo proposito un caso di diabete mellito resosi manifesto in un soggetto tubercoloso nel quale, dopo un probabile lungo periodo di doppia latenza (della quale è difficile stabilire i limiti per ciascuna forma morbosa), accanto alle alterazioni fondamentali diabetiche, bisogna valutare un gruppo di fenomeni collaterali, dimostrativi per l'interessamento di più ghiandole a secrezione interna e modificatesi durante il decorso di una broncopolmonite tubercolare letale.

P. Antonio, di a. 40, carrettiere. Il padre, forte bevitore, è morto a 45 anni per tbc. polmonare. La madre ha 78 anni e gode buona salute. Ha avuto 10 gravidanze a termine: solo una sorella del p. è vivente in buona salute. Un fratello è morto a 34 anni di malaria perniciosa, un altro in guerra, le altre sorelle ad età varia di malattie di cui il p. non sa dare notizie.

L'infermo ha avuto in parte allattamento mercenario per le occupazioni della madre: furono normali lo sviluppo corporeo e psichico ed i primi atti fisiologici. A 5 anni ebbe rosalia. A 18 anni prestò servizio militare e nel 1916 a 27 anni riportò ferita d'arma da fuoco alla mano sinistra complicatasi a suppurazione. Nel 1917 fu ferito da pallottola al braccio sin. e da scheggia di granata al sopraciglio d.; guarì di entrambe le ferite in 15 giorni senza complicanze e postumi. Fatto prigioniero trascorse 18 mesi nel disagio. Riferisce che al momento della cattura era in buone condizioni di salute, sebbene da qualche tempo fosse insorta una tosse secca e molesta. Durante la prigionia, sottoposto ad alimentazione deficiente, quasi esclusiva di vegetali bolliti (rape), vide deperire notevolmente il suo stato di salute, divenne pallido, si accentuò la tosse, qualche volta con espettorato. Notò pure un evidente grado di succulenza, specialmente a carico del volto e delle palpebre. Contemporaneamente si stabilì un aumento della diuresi che raggiunse negli ultimi tempi 6-7 litri giornalieri; l'alvo si fede diarroico con numerose scariche fino a 15-20 al giorno. Le feci erano fluide, spesso miste a muco e sangue.

Rimpatriato migliorò di tutti i disturbi; persisteva però la diarrea che, con alternativa varia, durò per molti mesi.

Il p. è forte fumatore e bevitore, nega malattie veneree.

A 30 anni sposò; la moglie ebbe 7 gravidanze di cui la terza terminata in aborto ai primi mesi. Tre dei figli morirono ai primi giorni di vita; 3 vivono in buona salute, uno è affetto da tbc. polmonare.

Per circa 3 anni il p. godè una relativa buona salute, la diuresi era tornata normale, il peso corporeo si era ristabilito, persisteva però la tosse con scarso escreato, senza febbre, nè deperimento. Quest'ultimo si manifestò rapidamente nel maggio 1928 con progressivo dimagrimento, diminuzione delle forze, nonostante un'alimentazione abbondante per aumento dell'appetito. Aveva sete intensa: era costretto a bere continuamente molti litri d'aqcua al giorno e del pari la diuresi si fece abbondantissima, fino a oltre

15 litri al giorno. Le urine erano chiare e limpide. Essendo anche aumentata la tosse con escreato mucoso e comparsi dolori alle spalle venne ricoverato per 40 giorni in un padiglione ove si constatò il diabete (glicemia 4,38 ‰, acetone, acido diacetico, glicosuria con poliuria) ed una lesione tubercolare polmonare biapicale. Fu successivamente ricoverato più volte in Ospedale: a S. Spirito, nell'Istituto di Patologia Medica dell'Università, in varii Padiglioni del Policlinico, indi in Clinica Medica, presentando una serie di sintomi caratteristici su cui abbiamo potuto direttamente raccogliere notizie e dati precisi e che verremo elecando nella esposizione delle caratteristiche salienti del caso.

Decorso. — Il p. è stato perciò quasi sempre in osservazione dall'inizio dei sintomi gravi diabetici, essendo ricoverato sei volte dall'agosto 1927 sino all'epoca terminale nel gennaio 1930. Fin dal primo ricovero fu richiamata l'attenzione su di una lesione polmonare specifica biapicale, basata oltre che sul reperto obbiettivo, su di un leggero ed irregolare febbricitare, sulla tosse con espettorazione, ora più ora meno abbondante. Però solo con l'ingresso in Clinica si ebbe a constatare la positività dell'espettorato per il bacillo di Koch.

Riassumendo i sintomi diabetici, richiama l'attenzione dapprima una poliuria transitoria sofferta dal p. durante la prigionia (6-7 litri), accompagnata da disturbi intestinali intensi che aumentavano la forte perdita di acqua. Tale poliuria non studiata nei suoi particolari, durata un paio di mesi nel 1917, è però scomparsa senza postumi come lo attestano il benessere del malato che per ben 10 anni, fino al 1927, non ha notato altro disturbo, neanche riguardo le sue condizioni di nutrizione, all'infuori di quelli lievi sudescritti a carico dell'apparato respiratorio Due esami di urine praticati nell'intervallo non dimostrarono la presenza di zucchero.

I sintomi diabetici, con grave deperimento organico, si stabilirono quasi acutamente nel maggio-giugno 1927 parallelamente all'aggravarsi dei fenomeni tubercolari.

Fin dall'inizio fu caratteristica l'intensità periodica della poliuria che con un minimo di 3-4 litri ed una intensità abituale intorno agli 8-10 raggiungeva sotto una precisa osservazione 16-18 litri al giorno. Abbiamo poi dei periodi, come durante il ricovero all'Ospedale di S. Spirito e nell'Istituto di Patologia Medica, in cui il p. emetteva fino a 20-26 litri al giorno di urine, al IV Padiglione del Policlinico fino a 15 litri. Questi periodi poliurici, della durata di qualche giorno, non risultano in relazione od influenzati nel senso di cedere al trattamento insulinico, anzi tali sbalzi si potevano osservare intercalati a guisa di cuspide nella grafica della diuresi, durante di esso. È notevole però che una prova eseguita con due iniezioni di infundibulina portava invece nella giornata la diuresi a 5 litri e mezzo da 16 emessi del giorno precedente.

Quando si potè controllare il rapporto fra acqua ingerita ed emessa per le urine, e non con assiduità poichè l'infermo per la sete intensa ed incoercibile correva di continuo, eludendo la sorveglianza, alla ricerca di acqua, risultò che l'infermo emetteva 2-3 litri e talora 5-6 litri in più della quantità ingerita.

Il peso specifico e la quantità di zucchero emessi nelle 24 ore si comportavano non sempre in accordo con l'andamento della diuresi, mentre ripetutamente nei valori intermedi di essa, cioè tra 10-15 litri, si è osservato un peso specifico basso di 1007-1004 ed una volta anche di 1001, con assenza transitoria di glucosio e non in coincidenza con un trattamento insulinico (26-27-28 luglio 1929), mentre la glicemia aveva dato il valore elevato di 4,63 ‰.

La glicemia determinata numerose volte durante i precedenti ricoveri si è in un primo periodo sempre mantenuta alta, intorno al 4 ‰, dimostrandosi non in relazione alla entità della glicosuria e particolarmente resistente a protratte cure insuliniche. Ad es. nel dicembre 1927-gennaio 1928 per oltre un mese di trattamento dietetico e insulinico alla dose di 40 u. *pro die*, persisteva una glicosuria variabile tra il 10-40 ‰ con glicemia superiore al 3 ‰.

Nell'agosto 1920 il p. sottoposto a dieta e cura insulinica (20-40-60 dosi u.) presentava glicemia del 4,20 ‰ il 5 agosto 1928 ed a trattamento avanzato ancora del 4,38 ‰ il 28 agosto 1928.

Il 21 maggio 1929 si aveva una glicemia del 3,01 ‰: iniziatosi il trattamento con 100 d. u. per due giorni e poi per 4 giorni con 60 d. u., il 27 maggio la glicemia è di 3,82 ‰. Proseguendo con 60 d. u. fino al 22 giugno il 27 giugno la glicemia è ancora del 3,82 ‰.

Nel luglio-agosto-settembre 1929, durante protratte cure insuliniche, da 20-40 a 80 d. u. *pro die*, oltre al vitto adeguato, ritroviamo costantemente valori glicemici alti: 4,63 ‰ (17-8-29), 4,46 ‰ (21-8-29), 4,40 ‰ (11-9-29) intercalati al trattamento intenso.

A questo periodo di insulinoresistenza spiccata seguì invece a processo avanzato un comportamento opposto, nel quale la glicemia si dimostrò sensibilissima all'influenza insulinica anche per basse e isolate dosi, come lo dimostrano ad es. tentativi fatti durante la degenza clinica riassunti nello specchio seguente.

Data	Glicosuria	Glicemia	Trattamento insulinico
6-XII-1929	66,60 ‰	3,67 ‰	Dieta diabetica
7 »	66‰	—	—
9 »	71‰	3,64 ‰	50 d. u.
10 »	25‰	—	Id.
11 »	45‰	2,71 ‰	Id.
12 »	18‰	—	Id.
13 »	10‰	—	Id.
14 »	Lieve riduz.	—	Id.
15 »	Ass.	—	Id.
16 »	Ass.	0,39 ‰	Sospesa
17 »	Ass.	—	—
18 »	20‰	0,81 ‰	—
19 »	40‰	—	20 d. u.
23 »	Ass.	0,53 ‰	Sospesa
24 »	Ass.	—	—
27 »	16,50 ‰	1,75 ‰	40 d. u.
28 »	8‰	—	Id.
30 »	4,50 ‰	0,75 ‰	Sospesa
31 »	9‰	—	—
2-I-1930	18,10 ‰	—	—
3 »	18,10 ‰	1,67 ‰	—

Anche la poliuria divenne negli ultimi tempi meno intensa, raggiungendo un massimo di 7 litri nelle 24 ore con valori abituali di 4-5 litri.

Un altro sintoma importante rilevato durante la degenza clinica, oltre quelli precedentemente elencati, ci è fornito dalla costante ipotensione arteriosa che ripetutamente controllata al Riva Rocci dette valori di Mx 60-65 e dei Mn 30-35 mm. di Hg. Di questo fenomeno non ritroviamo riscontro nelle cartelle cliniche dei primi ricoveri, che anzi si parla di *polso tendente al teso*. Solo sull'inizio del 1929 venne richiamata l'attenzione sulla ipotensione arteriosa confermata poi precisamente dalla misurazione. In rapporto con questo sintoma devesi considerare che la cute dell'infermo, abitualmente bianco-pallida, presentò poi, come lo provano le registrazioni fatte nei varii esami obbiettivi, delle modificazioni di colorito cutaneo che divenne prima olivastro e poi brunastro caratteristico, con macchie di pigmentazione xantocromica.

Riportiamo l'e. o. dell'infermo che si riferisce all'epoca del ricovero in Clinica (30-IX-29), ed alcuni esami di laboratorio collaterali praticati durante il decorso complessivo.

E. O. (30-XI-29): Condizioni generali notevolmente deperite. Il p. è incapace a sollevarsi da solo sul letto e a mantenere la posizione seduta; se non sorretto. La cute è fortemente pallida, terrea, e succulenta nelle parti declivi, con zone di pigmentazione cutanea xantocromica e brunastra, le mucose sono esangui; la lingua notevolmente arrossata, umida, patinosa al centro. Lieve subittero delle sclere. Istmo delle fauci e retrobocca arrossati, tonsille non tumefatte; pannicolo adiposo scarsissimo, masse muscolari ipotrofiche ed ipotoniche; nulla a carico delle ossa e delle principali articolazioni. Peso netto Kg. 53,600. Nulla a carico del collo e della tiroide, ai lati del collo si apprezza una netta pulsazione venosa.

Torace: longilineo, svasato in basso. Tutti i muscoli toracici, si presentano notevolmente ipotrofici, rendendo le fosse notevolmente accentuate. In special modo le sopra- e sotto-claveari sono evidentissime. Pure evidenti gli spazi intercostali. Le due metà del torace si espandono modicamente e simmetricamente negli atti respiratori. Il respiro è prevalentemente a tipo costale inferiore ed addominale. Elasticità toracica conservata bilateralmente. Il fremito vocale tattile è rinforzato modicamente su tutta la parte alta dell'emitorace destro e nella fossa sopra- e sotto-spinosa sinistra.

La percussione delimitativa dei due apici è difficoltata dalla notevole ipofonesi delle due fosse sopraspinose. L'altezza dell'apice destro è al livello della prominente; il sinistro si delimita un dito più in basso; ambedue gli apici sono ampi tre dita alla proiezione sul cucullare. Le due basi si delimitano a quattro dita dall'apice della spalla, scarsamente mobili negli atti respiratorii.

La zona di notevole ipofonesi dei due apici si estende in basso, a sinistra, fino all'altezza della quinta vertebra, a destra, dell'ottava. Al di sotto della zona d'ottusità il suono si rischiara e, diventa ipofonico in corrispondenza delle basi.

All'ascoltazione in corrispondenza delle due zone di ipofonesi si ascolta murmure vescicolare aspro. Inspirazione intercisa, espirazione prolungata. In alcuni punti si ascolta qualche gruppo di rantolini crepitanti a caratteri consonanti.

Cuore: non bozza precordiale; alla palpazione non si percepiscono fremiti patologici. L'itto puntale appena visibile in corrispondenza del quinto spazio, mezzo dito all'esterno dell'emiclaveare. Il margine destro non deborda dalla marginale dello sterno; il margine sin. arriva sulla parasternale al secondo spazio intercostale. All'ascoltazione alla punta, toni netti, ma deboli e lontani. Sui focolai della base lieve rinforzo del II sulla polmonare. Polso notevolmente ampio, a pressione bassissima, non celere, ritmico, frequente, regolare.

Addome: lievemente globoso, cicatrice ombelicale pianeggiante, non reticolo venoso. Lieve ipofonesi a mezza luna nelle parti basse dell'addome, non spostabili nei movimenti di lateralità. In posizione genupettorale, si mette in evidenza una scarsissima quantità di liquido. La palpazione è difficile per la contrazione dei muscoli della parete.

Fegato: si palpa due dita dall'arco costale; bordo sottile non aumentato di consistenza. In alto, si delimita al IV spazio.

Milza: non si palpa all'arco; in alto si delimita alla IX costa. *Le estremità inferiori* sono edematose, con chiazze di cianosi. I riflessi tendinei e cutanei non sono provocabili.

Esami di laboratorio. — Azotemia 0,20 %. R. W. 6 volte negativa. Cutireazione alla tubercolina tardivamente positiva, debole. Ricerca del bacillo di Koch nell'espettorato +++++. Pressione arteriosa al Riva Rossi Mx 65, Mn 30. Esame oftalmoscopico: lieve pallore in toto delle papille di O. O. Fundus normale.

Metabolismo basale calcolato secondo le tavole di Du Bois e del Campbell: peso Kg. 62,500, altezza m. 1,61, sup. quadrata 1,62. Metabolismo calcolato = 1435,72.

Esame urine (30-XI-1929): colore giallo pallido, aspetto limpido. Odore *sui generis;* reazione acida. P. S. 1031. Albumina +; Glucosio +++; Urobilina ass. Indacano ass. Pigmenti biliari ass. Acido aceto-acetico ass. Sedimento: cellule delle ultime vie.

Riepilogando i sintomi su cui discutere e che si scostano dalla più frequente casistica del diabete puro sono:

La poliuria ricorrente fino a 26 l., non influenzata nel suo decorso dal trattamento insulinico, spesso non in accordo con la entità dell'eliminazione

di zucchero e qualche volta, nei valori intermedi, a peso specifico basso con scarsa e senza glicosuria.

La ipotensione spiccata e persistente comparsa nell'ultimo periodo della malattia insieme ad un cangiamento graduale di colorito della cute che si rese olivastra e poi brunastra con pigmentazioni e xantocromie cutanee.

La glicemia prevalentemente alta in un primo tempo, poco influenzata da protratte cure insuliniche, non in rapporto con l'entità della glicosuria mantenutasi relativamente meno elevata e più modificabile; mentre al contrario nell'ultimo periodo la glicemia risulta assai sensibile alle prime dosi insuliniche raggiungendo valori anche assai bassi.

Ha particolare interesse la lesione tubercolare constatata come processo polmonare già stabilito fin dall'inizio dei sintomi diabetici gravi e che con essi presenta una evoluzione rapida conducendo all'esito letale per una broncopolmonite specifica diffusa.

Per ciò che riguarda la diuresi diabetica noi possiamo passare da una forma denominata di diabete decipiente (forma per lo più lieve nella quale la quantità delle urine è normale mentre in esse si ha una forte concentrazione di zucchero) a quantità abituali oscillanti fra 3-6-8 litri fino a 12 e più (Strumpell-Gasbarrini). Non ritroviamo dei limiti precisi a definire la diuresi diabetica, però le diuresi più sono elevate e più sono assai meno frequenti nel decorso del diabete mellito; i pratici le ricordano specialmente intense nei casi abbandonati a sè, prima della scoperta dell'insulina, poichè è noto che questa suole agire complessivamente sui sintomi diabetici e quindi anche con l'abbassare i valori più elevati della diuresi. In ogni modo le quantità di 20-25 litri *pro die* verificatesi in più riprese nel nostro caso, e specialmente il fatto che alcune volte nelle quantità medie di 10-15 litri si raggiunse un peso specifico spesso, fino a 1001, senza glicosuria dimostrabile, indipendentemente da trattamento insulinico, costituiscono un elemento che fa richiamare l'attenzione sulla possibilità di una lesione riportabile ai caratteri del diabete idrurico. In questo sappiamo che Rowentre considera di già un criterio di gravità una diuresi che oltrepassi i 12 litri (IV grado del diabete insipido). La diuresi alta nel nostro infermo non era poi influenzata a seguito di due iniezioni di infundibulina, sebbene sia noto che questo criterio non è sufficiente a descriminare i varii tipi di poliuria (Ascoli V.).

La poliuria di tasso elevato era bensì un carattere abituale in questo caso, ma era accompagnata altresì per la maggior parte dai caratteristici sintomi della glicosuria e glicemia alta. In questo decorso perciò le cuspidi saltuarie e più accentuate della diuresi, con i caratteri che abbiamo descritti, potevano far pensare soltanto ad un interessamento ipofisario come espressione di una manifestazione pluriglandolare del diabete mellito. Conosciamo nell'intreccio dei quadri endocrini plurighiandolari casi di diabete insipido con iperglicemia senza glicosuria (Balint, Meyer, Meyer-Bisch, ecc.) nei quali sembra che l'iperglicemia sia in rapporto ad alterazioni centrali del simpatico. Di regola manca la glicosuria sebbene, più raramente ancora, si possono mettere in evidenza delle turbe di glicoregolazione, fino ad avere un certo grado di glicosuria.

Negli acromegalici d'altra parte si parla di un diabete ipofisario in cui il disturbo della funzione dell'ipofisi porterebbe per via ormonica (iperpi-

tuitarismo) a neutralizzare l'ormone pancreatico o direttamente la funzionalità pancreatica, indi secondariamente ad esaurimento dell'apparato insulare (Kraus).

Le osservazioni che collegano in catena i sintomi delle manifestazioni endocrine monoglandolari, si sono moltiplicate nella recente casistica; disfunzioni concomitanti della tiroide, dell'ovaio, dell'ipofisi, del surrene, dei testicoli, danno luogo a quadri diabetici di molteplice aspetto che talvolta sono stati riferiti del tutto a fattori endocrini extrapancreatici. Di qui il concetto della genesi pluriglandolare del diabete (Pende), onde « il diabete molte volte è la risultante del turbato equilibrio dei gruppi ormonici di diversa origine » (Gasbarrini).

Però se in molti casi è possibile nettamente distinguere dei gruppi di sintomi riferibili ad una alterazione ghiandolare concomitante attraverso una malattia nota come ad es. il morbo di Basedow, l'acromegalia, l'obesità, l'ipogenitalismo, ecc. altre volte è difficile analizzare, valutare l'esistenza di una disfunzione attraverso un particolare sintoma funzionale, imputabile a cause diverse quale potrebbe essere una semplice poliuria esagerata accessionale, una ipotensione spiccata, impotenza genitale, ecc.

Però nel nostro soggetto la poliuria costituiva un sintoma costante, talora esagerata con p. s. basso con scarsa o senza glicosuria; l'ipotensione manifestata nell'ultimo periodo infettivo grave era molto accentuata e persistente e faceva pensare alla possibilità di una alterazione surrenale, tanto più perchè sotto le diverse osservazioni la cute dell'infermo, abitualmente pallida divenne dapprima olivastro sporco, poi brunastra con pigmentazioni xantocromiche.

Conosciamo delle forme ancora discusse di diabete insipido ipertonico da un lato (Swarz) e dall'altro di diabete mellito dei surrenalici nella forma di diabete ipertonico di Falta: l'uno considerato di origine nervosa ipotalamica, l'altro da ipersecrezione interna delle surrenali. D'altro canto può aversi un diabete insipido nella forma cosidetta pluriglandolare con ipotensione e pigmentazione del tipo surrenale, come espressione di iposurrenalismo.

La flaccidità del tono muscolare con pressione arteriosa modicamente abbassata sono, è vero, fenomeni frequenti nel corso del diabete grave, ma nel nostro caso oltre la loro spiccata accentuazione vanno considerate le modificazioni progressive della cute, nonchè la sensibilità spiccata della glicemia al trattamento insulinico.

Quando un diabete si mostra così resistente come nel primo periodo del nostro caso all'insulina, questo fatto costituisce un criterio per supporre una lesione concomitante o prevalente insediata in un altro gruppo glandolare. Ne sono prova ad es. casi resistenti al trattamento insulinico ed influenzati da un trattamento antitiroideo in soggetti diabetici con sintomi Basedowiani e nel diabete dei Basedowiani (Muggia, Nannini, ecc.). La tiroide sarebbe in questi casi iperglicemizzante, attraverso l'aumentata adrenalinemia (Pende-Herring-Carnier-Schulmann). Cosicchè l'azione endocrina iperglicemizzante può essere il risultato di un complesso meccanismo ormonico di varie ghiandole, mentre non si può precisare pur essendo indispen-

sabile la variabile insufficienza dovuta al pancreas nella entità del diabete vero (Pende).

Si ritiene esistere un antagonismo funzionale tra adrenalina ed insulina nel senso che l'ipoadrenalinemia, responsabile del basso tono vasale, suole accompagnarsi a glicemia bassa, poichè faciliterebbe l'azione dell'insulina, lasciando prevalere il tono insulinico, mentre è nota l'importanza che verrebbe ad assumere nella patogenesi di alcune forme di diabete l'iperadrenalinemia, sia, come vorrebbero alcuni, che influenzi direttamente in aumento la glicemia, sia che agisca per ostacolo ormonico diretto nell'insulina o indiretto attraverso l'azione della così detta glicemina o diabetina di Loewi.

Questi concetti troverebbero a prima vista un riscontro nel comportamento glicemico di questo caso.

Vien fatto di pensare che il diminuito tono surrenale (manifestatosi con una persistente ipotensione e con la modificata colorazione della cute in periodo avanzato) e probabilmente anche ipofisario (è in quest'ultimo periodo che la diuresi si è ridotta a valori al disotto della media) agendo l'iperfunzione del primo come agente iperglicemizzante e del secondo come inibente la secrezione interna pancreatica o l'azione dell'insulina circolante, possono entrare in campo come fattori della sensibilità accentuata che si osservò durante il ricovero in clinica alle prime e basse dosi d'insulina e della glicemia relativamente bassa riscontratasi nel decorso clinico dell'ultimo periodo, in opposizione a quanto risulta dall'esame del periodo precedente nel quale invece la glicemia resisteva a lunghi periodi di cure insuliniche senza mai discendere al disotto del 3 ‰ nelle varie determinazioni eseguite.

Perciò soltanto al periodo di sensibilità spiccata alle dosi d'insulina risultano corrispondere i sintomi di iposurrenalismo.

Così pure non riesce tanto facile valutare anche l'alterata funzione dell'ipofisi in base al decorso dei sintomi, poichè è appunto al primo periodo di resistenza all'insulina che corrisponde nella sua massima intensità la poliuria accessuale, con peso specifico talora basso, così da potersi interpretare come sintoma di diminuita funzione ipofisaria.

L'ipofunzione di questa ghiandola endocrina, porterebbe piuttosto a favorire vuoi la funzione insulare, vuoi l'azione diretta dell'insulina nella glicemia.

Per modo che di fronte all'insulinoresistenza del primo periodo, che d'altra parte suole essere considerata come un elemento favorevole all'ipotesi della concomitante origine extra-pancreatica del diabete, non potendosi ammettere oggi una teoria ipersecretoria o parasecretoria dell'ipofisi come fondamento patogenico della poliuria del diabete insipido, o devesi ritenere che i due fenomeni della poliuria e della insulinoresistenza non essendo in reciproco rapporto, abbiano una patogenesi indipendente rispetto a diverse ghiandole a secrezione interna, o devesi interpretare piuttosto la prima come un sintomo extraghiandolare d'origine renale.

Se analizziamo infatti l'andamento della diuresi nei suoi componenti si può prendere in considerazione il fatto che la glicosuria si è mantenuta generalmente bassa rispetto agli alti valori glicemici, per cui si potrebbe pensare che l'aumentata diuresi abituale costituisce un fenomeno renale

adatto a supplire al relativamente basso potere di eliminazione dello zucchero. Questo scarso potere di concentrazione verrebbe a subire dei veri momenti di insufficienza con esagerazione della diuresi e peso specifico abbassato, con scarsa glicosuria, mentre alta si mantiene la glicemia. L'origine della poliuria potrebbe ricercarsi dunque in una condizione esclusivamente renale di compenso, senza ricorrere alla compromissione dei numerosi centri poliurici encefalici.

In ogni modo qualunque possa essere l'interpretazione del succedersi dei fatti — difficile anche perchè come vedremo mancano dei dati anatomici esplicativi — dobbiamo concludere per due fasi differenti della malattia rispetto a questi particolari sintomi: una prima fase con poliuria esagerata e forte insulinoresistenza, una seconda fase che corrisponde all'attenuata poliuria ed all'ipotonia permanente, con discromie cutanee e labilità glicemica all'insulina.

È difficile clinicamente affermare quanto la prima fase possa essere riportata alla vera natura del diabete e quale influenza abbia esercitata sul determinismo della seconda la grave malattia infettiva.

Se prendiamo in considerazione dal punto di vista patogenetico il caso esposto v'è da domandarsi in quali rapporti reciproci si trovassero fra loro la lesione tubercolare e la sindrome diabetica.

Noi sappiamo che tra i fattori infettivi il bacillo di Koch può dar luogo a pancreatiti tubercolari che hanno una netta individualità anatomica che rappresenta il fondamento dell'alterazione diabetica. Il nostro soggetto si prestava a questo discernimento poichè la tbc. appare in lui come un fattore di vecchia data, molto probabilmente preesistente all'alterazione diabetica; come lo provano l'anamnesi e la constatazione di una alterazione specifica avanzata fin dall'inizio dei sintomi diabetici, mentre è assai più semplice l'ammettere l'influenza favorevole del diabete nel grave decorso della tbc. come è di comune osservazione.

Senonchè il sospetto di una lesione pancreatica, magari con partecipazione ipofisaria e poi surrenale, fu negata assolutamente dal reperto istologico di queste tre ghiandole, dimostrandosi con esso come unico segno, una modica povertà cellulare pancreatica, fatto che per taluni AA. può in certi casi non gravi assurgere ad una qualche importanza nella patogenesi del diabete.

Il reperto dell'autopsia diede come unico dato assoluto il reperto tipico di una lesione bronco-polmonare diffusa a tipo produttivo.

Se si tenda ad ammettere un rapporto reciproco fra tbc. e diabete in questo caso, resta a prendere in considerazione l'influenza tossi-infettiva di questa grave e diffusa tubercolosi polmonare, esercitatasi con un particolare tropismo sulle ghiandole a secrezione interna. Ma sappiamo che nello spazio di circa due anni corrispondente alla gravità dell'evoluzione, questa influenza avrebbe avuto il tempo di indurre speciali lesioni istologiche evidenti di cui anche mancavano i segni.

Esaminando la storia dell'infermo però noi ritroviamo nella poliuria sofferta circa 10 anni prima un elemento che ci riporta al concetto di un diabete lungamente latente che si è manifestato quando la lesione tubercolare, anche essa latente, era già dichiarata e poi si è rapidamente diffusa.

Nella difficoltà di stabilire in questo periodo prolungato di doppia latenza una relazione fra i due processi, se cioè la lesione tubercolare localizzata possa essere il primo movens dello squilibrio endocrinosimpatico latente su di un terreno costituzionalmente predisposto o quale importanza abbiano esercitato su tale squilibrio le fatiche e le ferite riportate in guerra (specie quella al sopraciglio destro) ci sembra possibile ritenere che a questo punto possa realmente entrare in giuoco un rapporto reciproco fra le due malattie, e come conosciamo il decorso particolarmente grave della tbc. nei diabetici, possiamo pensare che al di fuori delle lesioni specifiche dirette infettive e tossiche sul parenchima ghiandolare endocrino, le quali portano ambedue ad alterazioni istologiche evidenti, l'infezione tubercolare produttiva per la grave tossiemia che induce, porti ad una influenza indiretta verso determinate ghiandole a secrezione interna, agendo sui centri nervosi che le collegano e regolano per stimolazione particolare del sistema vegetativo del gran simpatico che è particolarmente depressibile nel corso delle infezioni gravi.

Data l'entità della lesione diabetica e per i suoi caratteri evolutivi ci sembra poter concludere per un diabete vero, che ha presentato un lungo periodo di latenza insieme ad una lesione tubercolare anche essa probabilmente a lungo latente, e che si è dichiarato imprimendo al decorso della tbc. polmonare un impulso grave e rapido. D'altra parte nello svolgersi della sindrome diabetica si sono dimostrati sintomi riportabili ad alterata funzionalità pluriglandolare, nell'evoluzione dei quali si può prendere in considerazione l'influenza indiretta del grave processo infettivo pel tramite del sistema nervoso vegetativo.

Alla luce delle moderne cognizioni sulle manifestazioni endocrine che accompagnano non di rado il decorso del diabete, di fronte al comportamento di tali sintomi, si è indotti a pensare che lo squilibrio endocrino latente del diabete abbia portato ad una particolare debilitazione alcune ghiandole a secrezione interna, che sotto lo stimolo del grave processo infettivo hanno risentito con un particolare decorso della loro funzionalità, relativamente all'intensità ed alle modalità dello stimolo stesso.

RIASSUNTO.

Viene illustrato dal punto di vista clinico ed anatomo-patologico un caso di diabete mellito decorso in soggetto tubercoloso, caratterizzato da peculiari fenomeni clinici che danno agio a discutere sulla eventuale compartecipazione di varii gruppi endocrini al determinismo della sintomatologia osservata.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DIMOSTRATIVA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. A. ZERI.

Contributo alla conoscenza dell'equilibrio istamino-adrenalinico nell'uomo

per il dott. VITTORIO SERRA, assistente.

Scopo di questo lavoro è di richiamare l'attenzione sopra una concezione nuova, e sinora poco conosciuta, del problema dell'insufficienza surrenale, tentandone nello stesso tempo, e per la prima volta, l'applicazione nel campo della patologia umana. Un malato, in cui le turbe endocrino-simpatiche avevano assunto un aspetto molto singolare, ha dato lo spunto a queste osservazioni, ed a ricerche sperimentali che hanno portato a risultati non privi d'interesse; essi, con il consenso del mio Direttore, prof. Zeri, sono qui riferiti come contributo allo studio ed alla conoscenza di questo nuovo lato del grande problema endocrino.

CASO. — P. Paolo, di anni 37, impiegato. Una sorella del paz. presenta una lesione articolare di probabile natura specifica; nulla nell'anamnesi personale sino al 1927; si noti che il paz. passò quasi tutto il periodo della guerra in trincea e, in seguito, prestò lungamente servizio nella R. Areonautica, come pilota; per questa ragione, naturalmente, venne sottoposto ad accuratissime visite mediche e fu dichiarato sempre perfettamente sano. Nega lues; non bevitore, nè fumatore.

I primi accenni alla sua malattia appaiono nel gennaio 1927, allorchè trovandosi in Colonia (Somalia) per ragioni di servizio, cominciò ad avvertire un senso di spossatezza generale, specialmente al mattino, ed una dolenzia vaga alle regioni lombari.

Verso la metà di gennaio, improvvisamente, una notte, l'infermo venne colto da dolori violentissimi, a tipo costrittivo, nella regione epigastrica, accompagnati da conati di vomito, senza febbre. Venne ricoverato all'Ospedale di Mogadiscio ed ivi curato con antispasmodici ed applicazioni calde locali; la crisi passò, ma l'infermo ne uscì stanco, abbattuto, ed in preda sempre ad un vago malessere generale.

Otto giorni dopo venne inviato nell'interno alla volta di una polveriera a qualche distanza da Mogadiscio; era uno dei primi giorni di febbraio. Lungo il percorso l'infermo cominciò ad avvertire un senso di formicolio agli arti, poi fu colto da un violento brivido a cui seguì febbre elevata; tutto il corpo si arrossò e si fece tumido, in corrispondenza delle articolazioni il turgore dei tegumenti era tale da impedirne il normale movimento, e, quando egli giunse a destinazione, gli si dovettero lacerare gl'indumenti per poterlo spogliare; per due giorni rimase in queste condizioni sotto la tenda ed infine, tornato a Mogadiscio, fu notata la comparsa su tutto il corpo di grosse vesciche, ripiene di liquido incolore; parte di esse furono punte, parte si ruppero spontaneamente; intanto la febbre continuava e si manteneva alta.

Fu solo al quinto giorno che la temperatura cominciò a cedere, ed il gonfiore dei tessuti a diminuire, mentre compariva un molesto prurito e la pelle cominciava a desquamare abbondantemente là dove più intensa era stato il suo turgore; al posto delle

flittene si formarono delle superfici ulcerate che si coprirono di croste; e su tutto il corpo, in quelle stesse zone dove più intenso era stato l'arrossamento, e dove si erano formate le vescicole, comparvero delle chiazze di pigmento bruno.

L'infermo rimpatriò e nel marzo, persistendo il senso di astenia, i dolori alle regioni lombari ed i molesti crampi gastrici, fu sottoposto ad un esame radiologico in seguito al quale gli fu prospettata la possibilità e l'utilità di un intervento operatorio; ma egli lo rifiutò.

Nel maggio 1928, a quindici mesi di distanza dal primo, l'infermo venne colpito da un nuovo violento attacco febbrile, preceduto anche questa volta da parestesie e da brividi, accompagnato da crisi dolorose gastriche e da rossore e rigonfiamento dei tessuti; seguì la solita desquamazione della cute e la sua pigmentazione zonale che assunse precisamente la stessa localizzazione della volta precedente; questo 2° attacco però durò soltanto quarantotto ore.

Dopo d'allora l'infermo stette discretamente bene sino al febbraio 1929, epoca in

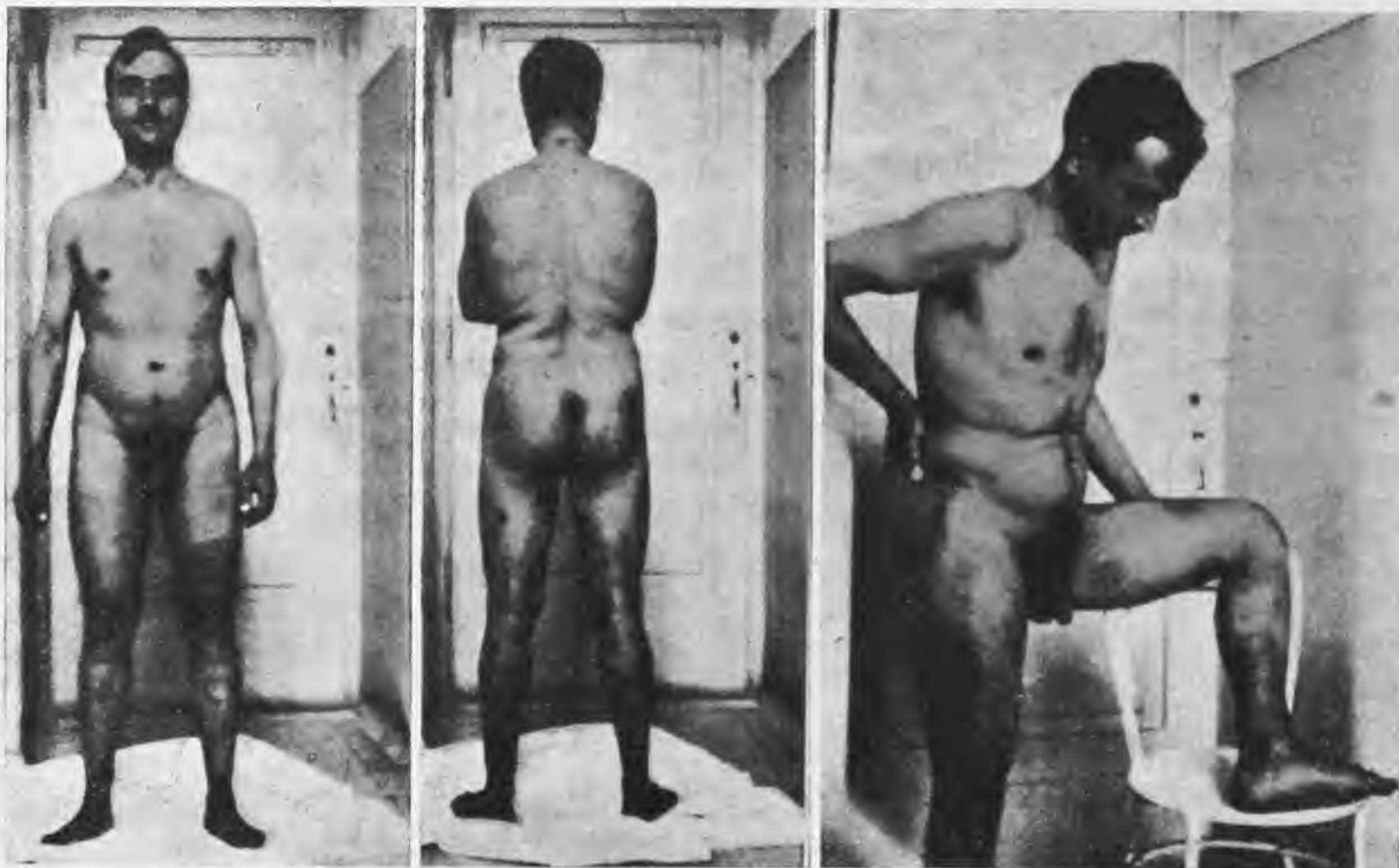



Fig. 1. Fig. 2 Fig. 3

cui la crisi si ripetè; e poi ancora nel gennaio ed infine nel marzo 1930; visitato allora da alcuni sanitari, a Roma, gli fu prescritta una cura metodica a base di adrenalina e preparti surrenali che ebbero veramente un ottimo effetto: ma, avendoli il paziente sospesi, ed essendo stato poi colpito da una lieve forma d'influenza, il 23 gennaio 1931 la crisi si ripeteva sempre con gli stessi caratteri; ed allora veniva ricoverato nel nostro Istituto, dove entrava il 3 febbraio 1931 - IX, dieci giorni, dunque, dopo l'ultima crisi.

E. O. Al suo ingresso le condizioni generali del paziente erano depresse, il sensorio integro, il decubito indifferente; egli appariva di costituzione discretamente robusta, il pannicolo adiposo era ben conservato; quel che colpiva subito l'osservatore era il colorito brunastro della cute del paziente che lo faceva rassomigliare ad un mulatto; questo colorito era assai più intenso in corrispondenza dei genitali esterni, della regione anoperineale, delle areole mammarie, della cicatrice ombellicale, e del collo; inoltre gli avambracci, in ispecie nella loro metà esterna, apparivano nettamente più scuri, e così tutta la regione del polso e il dorso delle mani, gli arti inferiori presentavano anche più spiccata questa ineguaglianza di pigmentazione, sia sulle natiche dove si vedevano delle zone rotondeggianti di colorito bruno intenso, che sulla faccia antero-in-

terna delle coscie; anche le ginocchia e il tratto soprastante delle coscie apparivano pigmentati; in complesso le zone di colorito bruno erano disposte con una certa regolarità simmetrica ai due lati del corpo (v. figg. 1-2-3).

Le piante dei piedi e le palme delle mani apparivano rispettate dalla pigmentazione, se si escludano le pliche di flessione e le pliche interfalangee; la mucosa del cavo orale era pallida ma chiazzata di bruno sulla arcata superiore in corrispondenza degli incisivi e dei canini, e sulla inferiore in corrispondenza degli incisivi.

Macchie brunastre meno evidenti si osservavano in corrispondenza delle commissure labiali e sulla superficie interna delle guancie, a livello dei grandi molari.

Linfoglandole esterne: Senza speciali caratteri alle regioni ascellari e latero-cervicali; più voluminose che di norma, isolate, indolenti, alle regioni inguinali; piccolo ganglio epitrocleare a sinistra.

Nulla di notevole a carico dell'apparato locomotore.

Pupille disuguali (S. maggiore di D), contorni regolari, bene reagenti alla luce e all'accomodazione.

Lingua umida, coperta di patina biancastra, dentatura sana; nulla al faringe.

Polso 72 ritmico uguale piuttosto piccolo e molle.

Respiro 20.

Apiressia al momento dell'esame.

Apparato respiratorio: Non disturbi subiettivi o funzionali. Torace simmetrico, ben provvisto di parti molli; respiro di tipo misto, escursioni respiratorie simmetriche ed ampie da ambo i lati.

Fremito pettorale normale su tutto l'ambito senza modificazioni degne di rilievo. Gli apici alla prominente, le basi a tre dita dall'angolo della scapola e bene mobili; alla percussione comparata nulla di notevole, all'ascoltazione respiro vescicolare su tutto l'ambito.

Esame fisico della regione sternale, nel suo terzo superiore, negativo.

Apparato cardiovascolare. Assenza di disturbi subiettivi e funzionali.

Cuore: Itto della punta visibile e palpabile indistintamente nel IV spazio poco all'interno dell'emiclaveare; in decubito laterale sinistro l'itto si sposta di circa due centimetri e si rende meglio evidente. Alla percussione: punta dietro alla V costa, 1 cm. all'interno dell'emiclaveare; il confine destro alla marginosternale destra; confine superiore al margine superiore della terza costa sulla parasternale.

All'ascoltazione azione cardiaca ritmica, primo tono oscuro su tutti i focolai, secondo polmonare talora bipartito

Vasi periferici: nulla di notevole; non si raggiunge l'arco aortico al giugulo; ipofonesi sopracardiaca nei limiti fisiologici.

Pressione arteriosa: 105/60 Braun Katz.

Apparato digerente. Al momento dell'esame, assenza di disturbi subiettivi e funzionali.

Addome: forma e volume normale, trattabile, indolente in tutti i quadranti; assenza di liquido libero dimostrabile.

Il fegato non si palpa sull'emiclaveare prolungata; la piccola ala incrocia la xifoombellicale all'incontro circa del suo punto di mezzo; in alto l'aia epatica giunge al margine superiore della VI costa, i caratteri fisici del fegato, in quella parte che è accessibile alla palpazione, risultano normali.

La milza non si palpa; in alto giunge alla IX costa sull'ascellare posteriore.

Emorroidi esterne avvizzite.

Esplorazione digitale del retto negativa.

Apparato urogenitale: i reni non si palpano; la palpazione profonda delle regioni renali non provoca dolore nè lascia percepire reperti d'importanza.

Genitali esterni: nulla d'importante.

Esame delle urine: colore giallo-pallido; peso specifico 1919; reazione acida; albumina tracce minime; zucchero assente; acetone assente; acido diacetico assente; indacano tracce; urobilina assente; pigm. biliari assenti; sedimento: scarsi leucociti, qualche cellula di sfaldamento.

Esame del sangue: globuli rossi 3.500.000; Hb 60; valore globulare 91; globuli bianchi 7500.

Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 64 %; eosinofili 4 %; basofili —; linfociti 27 %; monociti 5 %.

Reazione di Wassermann: negativa.

Sistema nervoso: non si apprezzano disturbi della sensibilità e della motilità: i riflessi tendinei sono presenti ma torpidi.

Ricerca del bacillo di Koch nell'espettorato: negativo.

Glicemia a digiuno: 0,88 %.

Prova della tolleranza dei carboidrati con la somministrazione di 200 gr. di zucchero; nei campioni di urine, raccolti per 10 h. non si rinvengono tracce di zucchero.

Prova della curva glicemica a digiuno, dopo iniezione di 1 mmg. di adrenalina per via intramuscolare: dopo 1 ora 0,91 %; dopo 1,5 ora 0,93 %; dopo 2 ore 0,89 %.

Esame radioscopico: nulla di notevole all'apparatc respiratorio, nulla al cuore ed ai grossi vasi; non sono visibili radioscopicamente tracce di abnorme persistenza del timo.

Stomaco nei limiti; lo svuotamento si inizia in posizione eretta, mostrando canalizzazione integra ed indolente.

Esame del fondo dell'occhio: vene turgide, colorazione grigionerastra della retina, specialmente della regione peripapillare.

Metabolismo basale (Krogh) 29.

Diario di degenza. — Il paziente, entrato nel nostro Istituto il 3-2-1931 - IX, stette abbastanza bene sino al 10-2; in quel giorno, verso le ore 20 venne colto da una cefalea intensa, a carattere pulsante e gravativo, e da senso di formicolio e di punture alle mani, agli avambracci e agli arti inferiori; a questo seguì un senso subiettivo di calore e uno stato di agitazione e di tremore; il medico di guardia fece praticare un'iniezione di 1 mmg. di adrenalina, in seguito alla quale i disturbi rapidamente si attenuarono; al mattino del 2 i disturbi erano scomparsi, ma l'infermo presentava, in corrispondenza delle sedi dove più acuti erano stati i fenomeni subiettivi, un arrossamento a chiazze, a margine policiclico, tra cui rimanevano zone di cute del solito colorito grigiastro; alla palpazione sembrava di percepire, su queste zone, un leggero aumento della temperatura cutanea ed un senso di ispessimento della cute che non si lasciava sollevare in pliche sottili; durante tutto questo periodo l'infermo non ebbe manifestazioni gastriche, nè fu notata presenza di flittene.

Nella stessa giornata venne prelevato un tratto di cute infiltrata e arrossata per un'esame istologico.

La pressione arteriosa alla mattina dell'11 era scesa a 80/35, ma risalì nel corso della giornata, e il 12 era 95/55.

Nella giornata dell'11 furono praticate alcune ricerche che qui rapidamente elenco:

Esame dei capillari della regione periungueale: capillari ampii, alcuni assai grandi, ma regolari di forme con corrente bene visibile rapida.

Sulla cute arrossata, là dove l'infiltrazione non ostacolava l'osservazione: capillari assai dilatati, alcuni quasi aneurismatici, chiara visibilità del plesso sottopapillare, fondo uniformemente arrossato.

Sulla cute normale: capillari piuttosto fitti nell'interno delle losanghe cutanee, ma di aspetto regolare.

Permeabilità capillare (Petersen) 0,80. Tempo di vescica 8h. Indice infiammatorio 10.

Prova del laccio nettamente positiva.

Prova dell'istamina (Lewis) in piena zona cianotica: negativa: sulla cute normale: torpida.

Prova dell'adrenalina (Lewis): reazione piuttosto lenta.

Prova della diluizione (per saggiare lo stato dei capillari interni secondo il metodo di Basch): risultati normali (praticata il giorno 12).

Nei giorni seguenti il colorito delle chiazze volse al violaceo e infine cedette il posto ad una pigmentazione bruna, mentre la cute desquamava abbondantemente.

La sera del 16-2 l'infermo ebbe una lieve crisi di cefalea e alla mattina del 17 si notò un accentuato rossore delle mani, che andò poi lentamente impallidendo: persistette invece a lungo una iperidrosi palmare, prevalente a sinistra, e che si associava di quando in quando a crisi di prurito.

Il giorno 1° marzo, verso le ore 20 comparve una sudorazione abbondantissima a carico dell'emiscroto sinistro, del perineo e del terzo superiore della coscia sinistra; tali disturbi della sudorazione si sono ripetuti anche in seguito, e sempre a carattere accessionale e per breve durata.

Sotto l'azione dell'adrenalina prima e poi del Cortical, il paziente andò riprendendo le forze; la pressione arteriosa salì a 120/65 e il carattere energico e vivace dell'infermo riprese il sopravvento, rendendolo pieno di vita e desideroso di attività; solo era tormentato a intervalli da disturbi gastrici, prevalentemente senso di acidità, peso allo stomaco, ecc.

In queste condizioni, persistendo il miglioramento generale e senza aver più presentato turbe vasomotorie da quando era stata iniziata la cura con preparati surrenalici, l'infermo era dimesso dal nostro Istiuto il 19 mazro 1931. Il paziente fu oggetto di lezione da parte del Direttore dell'Istituto, prof. Zeri.

Riprendiamo ora le grandi linee di questa singolare storia clinica; si tratta di un uomo di 37 anni, senza tare ereditarie, e senza infezioni acquisite, che mena una vita rischiosa ed attiva sino a 33 anni, superando sempre felicemente visite e controlli medici, anche rigorosissimi.

A 33 anni viene colto da malessere generale, senso di astenia, dolori alle regioni lombari e disturbi gastrici; qualche tempo dopo fanno la loro comparsa delle crisi acutissime che, da quel momento, domineranno il decorso del suo male, dandogli un carattere nettamente accessionale ed un aspetto nosografico dei più singolari.

Consideriamo separatamente, per maggior chiarezza, il complesso dei sintomi acuti e quello dei sintomi permanenti, salvo a riesaminarli poi insieme, nei loro reciproci rapporti.

Ogni crisi era caratterizzata dall'arrossamento diffuso della cute più intenso però in zone disposte con simmetria ai due lati del corpo, dal turgore dei tessuti, dalla formazione di flittene ricche di liquido incolore, da febbre elevata e da disturbi gastrici; a queste manifestazioni facevano seguito, più tardi, la desquamazione a larghe lamelle e la pigmentazione bruna della cute, più intense là dove più forte era stata l'iperemia. Queste crisi, come l'osservazione diretta dell'ultima, verificatasi nel nostro Istituto, ci ha permesso di constatare, erano accompagnate da una spiccata ipotensione e si mostravano assai sensibili all'azione dell'adrenalina che ne attenuava la violenza e ne abbreviava la durata.

Ogni crisi portava un grave colpo allo stato del paziente, giacchè era seguita da un aumentato senso di astenia, da un malessere profondo e, come si è detto, da un accentuarsi dell'ipotensione; poi lentamente, questi fenomeni accennavano ad un graduale miglioramento e, parallelamente, la pigmentazione andava attenuandosi finchè una nuova crisi giungeva, violenta ed improvvisa, annullando questi tentativi di ripresa ed accentuando di nuovo la pigmentazione (sempre nelle stesse zone, si noti), così da riportare il paziente al grave stato di spossatezza e di prostrazione in cui si trovava prima.

La durata delle crisi non fu sempre la stessa; la prima durò, sembra,

4 o 5 giorni, le altre da due a tre, l'ultima 24 ore; separate in principio da intervalli di un anno, si andarono facendo sempre più frequenti, e le due ultime si ripetettero a meno di un mese di distanza (gennaio e febbraio 1931).

L'interpretazione di tali crisi non sembra dubbia; si trattava certamente di fenomeni vasomotorii, a carattere prevalentemente vasodilatatore e con aumento della permeabilità capillare, che insorgevano accessionalmente, lasciando dietro sè turbamenti profondi del trofismo cutaneo: desquamazione e pigmentazione.

In quanto alla sintomatologia permanente, intervallare, essa era caratterizzata, fondamentalmente, dall'astenia, dai dolori crampiformi dello stomaco, dalla pigmentazione cutanea e dall'ipotensione; si noti però che l'infermo, di carattere energico ed attivo, cercava di reagire al suo male per quanto le forze glie lo permettevano, mostrando una vivacità di spirito ed una forza di carattere contrastanti con quanto si osserva di solito in questi malati.

Se si esclude però questo particolare, tutto il resto del complesso sintomatico, ed in prima linea naturalmente la pigmentazione cutanea, suggerivano l'ipotesi diagnostica di un morbo di Addison; ma noi sappiamo che la melanodermia non rappresenta l'elemento patognomonico dell'insufficienza surrenale, perchè da un lato si possono avere distruzioni anche estesissime di entrambe le capsule surrenali senza pigmentazione (come hanno anche recentemente comunicato il Pepino ed il Common e come noi stessi abbiamo osservato in un nostro malato) e d'altra parte la pigmentazione può essere l'espressione di molti altri stati morbosi.

Ma il nostro malato non era un tubercoloso; c'era sì una traccia di questa infezione nell'anamnesi dei collaterali (sinovite tubercolare in una sorella) ma il reperto polmonare dell'infermo sia all'esame fisico che radiologico era normale; non aveva disturbi funzionali, la ricerca del bacillo di Koch nell'espettorato fu negativa e non esisteva alcuna altra traccia dell'infezione.

S'indagò molto per la lues; l'infermo la negava e nessun indizio ne fu trovato nell'anamnesi; ad ogni modo la R. W. fu negativa, anche dopo riattivazione. L'infermo non aveva nè gozzo, nè esoftalmo, nè tremore, nè tachicardia; non aveva sonnolenza, nè poliuria: non era un basedoviano, nè un ipofisario, nè un diabetico.

La milza era all'arco, indolente, e il reperto del sangue escludeva la presenza di alterazioni qualitative e quantitative caratteristiche sia per una qualche emopatia, che per un'infezione malarica; anche il fegato non era modificato nè nella sua forma nè nella sua funzione; infine il nostro malato non aveva mai avuto malattie parassitarie, nè aveva praticato cure con preparati d'arsenico o d'argento.

Eliminandosi così ad una ad una le altre principali possibili cause di melanodermia, si tornava naturalmente a quella che era stata sospettata per prima; l'insufficienza surrenale. Stavano a confermare questa ipotesi, valorizzando — diciamo così — la pigmentazione, l'astenia fisica, l'ipotensione, i disturbi gastrici e la presenza della stria di Sergent.

Un morbo di Addison, dunque, ma senza dubbio sotto un aspetto molto

strano e singolare, interrotto come era da crisi acutissime a carattere tipicamente vasomotorio e da una disposizione del pigmento quale non è molto frequente osservare.

È vero infatti che la disposizione del pigmento non è mai uniforme in questi malati e la sua predilezione per le zone di contatto e di pressione è ben nota, tuttavia la « disposizione a scacchi » descritta dal Levandowsky o « a chiazze » (Snell e Rowntree, Tsukada) è rara ed i casi in cui, come nel nostro, la pigmentazione assume una certa simmetrica regolarità sono certamente poco frequenti; pure ne sono stati descritti, ed ogni volta si è attribuito loro un meccanismo nervoso (Pende, De Lisi, Mac Lead); anzi, come è noto, questo è uno degli argomenti principali che sono stati invocati in favore di una origine « simpatica » della melanodermia (Sergent).

Nel nostro malato le chiazze di pigmentazione più intensa occupavano, come si è detto, le regioni antero-interne delle coscie, le ginocchia, le natiche e la metà esterne degli avambracci, oltre, naturalmente, tutte le altre zone classiche (collo, papille mammarie, scroto, ecc.).

Ad accentuare il carattere neuro-trofico di questa pigmentazione stavano i rapporti intimi che le legavano alle turbe vasomotorie; come il paziente ha narrato, e come noi abbiamo potuto osservare, i fenomeni di vasodilatazione e di aumentata permeabilità vasale si localizzavano in determinate zone, sempre le stesse e per l'appunto quelle che abbiamo or ora elencato; in codesti distretti cutanei i disturbi vasomotorii e le alterazioni del trofismo cutaneo si andarono sin dall'inizio della malattia, alternando, così che ad ogni crisi seguiva un'accentuazione del pigmento. Ora, i disturbi del circolo hanno con quelli del trofismo cutaneo dei rapporti ben conosciuti, e gli uni e gli altri vanno considerati come l'espressione di un'alterata funzione dell'innervazione simpatica; la pelle — ha detto Guillaume — è lo specchio del simpatico, nel senso che i disturbi dell'innervazione vegetativa vi si riflettono; le ricerche capillaroscopiche di questo autore nei casi di vitiligine hanno dimostrato che esiste una coincidenza perfetta tra lo stato della circolazione cutanea e l'incidenza di modificazioni pigmentarie; la varia estensione delle turbe nervose, determina, attraverso i riflessi vasali, le varie disposizioni della pigmentazione.

Anche Mayer-List ha osservato che, ove i capillari cutanei sono permanentemente dilatati, ivi la cute accumula pigmento « a difesa » del vaso; Lewis ha osservato che, quando la cute è esposta all'azione di un calore prolungato, i suoi vasi si dilatano esageratamente ed ivi la cute si pigmenta profondamente (mottled skin); ivi il tono dei vasi è diminuito ed ivi si localizzano a preferenza le eruzioni cutanee; e noi stessi, affatto recentemente, abbiamo osservato in una giovane donna, con segni di lieve insufficienza epatica ed evidente labilità del sistema vasale periferico (frequenti poussées d'orticaria, eruzioni vescicolari, ecc.), comparire sulla cute degli avambracci, bilateralmente e simmetricamente, delle zone leggermente rilevate e molto iperemiche, che si andarono poi pigmentando in bruno; André-Thomas, nei suoi studii sui disturbi neurotrofici consecutivi alle ferite ed alle affezioni del midollo, ha notato anch'egli che le alterazioni della

pigmentazione erano precedute da disturbi vasomotorii, pilomotorii e sudorali; e il Sézary ha affermato che le turbe vasali, indotte dall'instabilità dell'innervazione simpatica portano alla pigmentazione per uno stimolo delle cellule dell'epidermide, ma solo nel caso — egli aggiunge — che esista una « predisposizione » da parte della cute.

Nel nostro caso, senza dubbio, tale predisposizione esisteva; anzitutto tanto il nostro paziente che tutti i suoi familiari erano individui bruni, a tinta olivastra, con iridi e capelli scurissimi; inoltre, accanto a queste condizioni di predisposizione costituzionale le crisi vasomotorie trovavano nel nostro infermo un terreno particolarmente favorevole alla produzione di turbe pigmentarie; secondo i moderni concetti, infatti, si pensa oggi da molti che la melanina della cute derivi, come l'adrenalina, da una sostanza madre, artificialmente rappresentata dalla diossifenilalanina (la D. O. P. A. di Bloch) capace di produrre la melanina a livello della cute e l'adrenalina a livello dei surreni; tale produzione sarebbe regolata da un equilibrio « cute-surrenale », per cui la cute ed i surreni assicurerebbero una distribuzione proporzionale ed armonica delle sostanze propigmento-adrenaliniche (Guillaume). Quando le capsule surrenali non funzionino più a dovere, si avrebbe uno spostamento di questo equilibrio a favor della cute, nel senso che ivi si accumulerebbe una maggior quantità di pigmento, secondo quella che Guillaume chiama l'azione vicariante cutanea-adrenalinica.

Si comprende allora che una vasodilatazione intensa come quella che si verificava nel nostro malato, determinandosi in una cute a funzione pigmentifera vicariante, dovesse accentuarvi nettamente l'accumulo del pigmento, proporzionatamente appunto alla sua intensità ed alla sua localizzazione.

Il disturbo vasale in sè sembrava in rapporto, anche nel nostro caso, con un turbamento della innervazione simpatica; infatti i segni della distonia vegetativa erano qui numerosi e manifesti; i frequenti disturbi della sudorazione, gli episodii fugaci di arrossamenti localizzati della cute, le crisi di prurito (osservato anche da Mändl e da Vejel nella insufficienza surrenale), ne erano le prove più dimostrative.

D'altra parte, negli Addisoniani la Groedel ha messo in evidenza una particolare labilità del tono dai capillari, e noi stessi abbiamo potuto, in recenti ricerche, confermare questa osservazione, cui gli studii di Cassirer e di Krogh sulla funzione del simpatico come elemento vaso costrittore ed ipertonizzante del circolo capillare dànno particolare rilievo; Pfeiffer ha descritto casi di orticaria papuloide che ha messo in rapporto con stati di ipoadrenalinemia dell'organismo; Sicilia ha affermato che negl'iposurrenalici si osservano facilmente disturbi vasomotorii e che essi possono sostituirsi persino alla pigmentazione; Hechske cita il caso di una donna che fu colpita da manifestazioni pomfoidi pruriginosissime, arrossate, sul dorso delle mani e sul volto, le quali, più tardi, si pigmentarono in bruno; l'Autore pensa che si sia trattato di un morbo di Addison. Perciò, anche nel nostro ammalato potremmo limitarci a parlare di un caso d'insufficienza surrenale, con crisi di labilità vasomotoria regolanti, diciamo così, il decorso della malattia e la disposizione del pigmento.

Ma il reperto della biopsia, che per essere stata prelevata durante la crisi ed in piena zona d'arrossamento deve essere considerata come la dimostrazione delle alterazioni istologiche connesse alla crisi stessa, ha dato all'interpretazione di questi fenomeni un indirizzo nuovo e singolare.

Nel centro della figura si vede la sezione di un vaso circondato da numerosi elementi cellulari, tra cui è facile distinguere, per il loro colorito rosso, gli elementi eosinofili.

Come si vede chiaramente nella figura a colori qui riprodotta, i vasi del derma appaiono circondati da un infiltrato parvicellulare, in cui spiccavano numerosi elementi eosinofili; ora il Meineri, della Clinica Dermosifilopatica di Firenze, ha osservato che, iniettando per più giorni di seguito una piccola quantità di istamina entro la cute, e prelevando poi quel tratto di pelle, il reperto di biopsia risulta appunto costituito da un infiltrato compatto intorno ai vasi del derma, formato di polinucleati eosinofili, neutrofili e di scarsissimi linfociti.

V'è dunque tra i due referti istologici una notevole analogia; e basta confrontare la nostra tavola con quella riportata nel lavoro del Meineri (v. letteratura) per convincersene.

Ora, se nel nostro caso la cute delle zone dove più intensa era l'iperemia e dove, più tardi, più marcata è stata la pigmentazione, presentava un'infiltrazione perivasale ricca di eosinofili, e se tale reperto è stato dimostrato essere l'espressione tipica dell'azione prolungata dell'istamina, sul sangue e sui tessuti, tutta la sindrome acuta, da noi battezzata sinora genericamente per vasomotoria, sembra assumere un significato diverso.

L'istamina è oggi ritenuta un componente normale dei tessuti, da cui è posta in libertà sotto l'azione di uno stimolo che offenda le cellule dell'epidermide; essa esercita un'azione squisitamente locale, allo scopo di adattare il circolo capillare alle esigenze dei tessuti; la sua azione è vasodilatatrice ed ipotonizzante (Dale, Lewis) ed aumenta notevolmente la permeabilità dei capillari.

Abitualmente localizzata e silenziosa, la sua azione può, in qualche caso, farsi generale e intensa, ed in tal caso la sua influenza sul circolo capillare si manifesta attraverso una gamma di sintomi che va dal pomfo puro e semplice alla sindrome paurosa del collasso vasale.

La sua azione è naturalmente neutralizzata da quelle sostanze che hanno azione tonizzante e vasocostrittrice, in primo luogo l'adrenalina; ed è proprio su questo contrasto di azioni antagoniste che si basa il concetto della regolazione chimica del circolo capillare (Dale).

Considerando sotto il punto di vista di una ipotetica azione istaminica i fenomeni che caratterizzavano le crisi del nostro malato, vediamo che le modificazioni del quadro capillaroscopico, l'arrossamento e l'aumento della temperatura cutanea indicavano una vasodilatazione capillare cutanea, la formazione di flittene e l'imbibizione dei tessuti un aumento della loro permeabilità, la positività del laccio una diminuita resistenza e le torpide risposte all'adrenalina e all'istamina, un diminuito tono capillare; si aggiungano la caduta della pressione e l'effetto terapeutico dell'adrenalina.

Ora, in questo gruppo di azioni, nulla contrasta con il concetto di un'attività istaminica, intesa nel suo triplice carattere di ipotensione, vasodilatazione ed aumento della permeabilità, anzi tutte corrispondono appunto a queste che sono le sue proprietà fondamentali; anche i disturbi gastrici si possono spiegare facilmente, ricordando che l'istamina provoca un aumento della secrezione gastrica, con elevati gradi di HCL libero e di acidità totale, insieme con un'accentuazione spiccata della motilità, del tono e della peristalsi (Bezzi, Fonseca, Tettoni); per quanto riguarda poi l'eosinofilia, si noti che secondo Berri, Gelli, Mietti ed altri l'istamina sarebbe capace di provocare una netta eosinofilia (fatto però che è contestato da Schenk, Mayeda e Pest); ad ogni modo, nel nostro paziente, gli eosinofili erano 4 %, fatto raro nel quadro ematologico dell'Addison. Ammesso, sia pure in via provvisoria, questo concetto, io ho voluto provare quale effetto avesse nel nostro malato l'iniezione di una piccola quantità di istamina; e, a tale scopo, ho iniettato (a tre settimane dall'ultima crisi), 1 cc. di soluzione di istamina al ‰, controllando il comportamento della pressione arteriosa e i fenomeni

subiettivi e obiettivi concomitanti. Riporto integralmente il protocollo dell'esperienza:

Ore 15,23	Pressione 100-55	Polso 90	Respiro 24
	iniezione di 1 cc. di istamina al ‰		
Ore 15,30	Pressione 95-45	Polso 114	Respiro 24
» 15,35	» 90-43	» 114	» 24
» 15,40	» 88-40	» 112	» 24
» 15,45	» 90-45	» 96	» 24
» 15,50	» 95-45	» 90	» 24
» 15,55	» 98-50	» 84	» 24
» 16	» 100-55	» 84	» 24

Abbiamo quindi ottenuto un'ipotensione non molto accentuata, ma rapida, prevalentemente diastolica (da 55 a 40) e, contemporaneamente, una serie di disturbi subiettivi e di fenomeni obiettivi; il paziente ha avvertito parestesie, sensazioni di punture al braccio sinistro, calore intenso al volto e al collo, cefalea pulsante, senso di sete; la cute si è arrossata diffusamente, ma con maggiore intensità dal lato sinistro, *e più spiccatamente in corrispondenza delle zone dove la pigmentazione era più intensa;* al termine della osservazione è comparso modico sudore.

In conclusione cioè, sotto lo stimolo di una piccola quantità di istamina noi abbiamo veduto svolgersi nel paziente un complesso di manifestazioni che mentre da un lato erano indiscutibilmente di origine istaminica, dall'altro riproducevano con grande precisione tutto il quadro sintomatologico che già abbiamo ripetutamente descritto, parlando delle crisi da lui sofferte. L'arrossamento della cute, più intenso là dove erano le zone pigmentate e dove i fenomeni vasali si erano mostrati più violenti, l'ipotensione e la sudorazione per quanto riguarda i fenomeni obbiettivi, la cefalea pulsante e gravativa, il senso molesto di calore specialmente al volto e al collo, le parestesie degli arti superiori e più a sinistra per quanto riguarda i fenomeni subiettivi, tutto si sovrapponeva perfettamente, benchè con intensità minore, al quadro della clamorosa sintomatologia prima descritta; onde possiamo dire che, in complesso, l'iniezione di istamina riprodusse « in tono minore », ma fedelmente, le famose crisi « vasali »; e questa conferma sperimentale conforta il concetto che anche queste crisi potessero avere carattere e significato « istaminico ».

Particolarmente interessante sotto questo aspetto ci sembra un altro caso di morbo di Addison, in cui la reazione vasale all'iniezione d'istamina assunse un aspetto tanto simile a quello descritto nel nostro paziente.

Si trattava di un uomo di 28 anni (P. Filippo) degente nella R. Clinica Medica; l'anamnesi familiare e la personale erano entrambe negative; due anni fa l'infermo venne colto da grave senso di astenia e da facile stancabilità; fece delle cure adrenaliniche e ne trasse vantaggio, poi le abbandonò, ricadendo nel suo stato di abbattimento per cui venne ricoverato in Clinica nel giugno 1931.

Il giorno in cui praticai il mio esame l'infermo era più notevolmente migliorato, la pressione era 105-85 e lo stato generale soddisfacente; il volto

ed il collo erano fortemente pigmentati, e così i genitali; il resto del corpo appariva chiaro; la mucosa delle gengive, al disopra degl'incisivi e dei canini era macchiata di bruno. Venne iniettata, al solito modo, 1 cc. di soluzione di istamina al ‰, ottenendo, come si vede dalle cifre che seguono, una netta ipotensione, sopratutto diastolica; ma quello che ci colpì fu

Ore		Pressione
Ore 10,05		Pressione 105-85
iniez. di 1 cc. di istamina		
» 10,07	»	102-35
» 10,09	»	92-45
» 10,11	»	90-50
» 10,13	»	90-50
» 10,15	»	95-55
» 10,17	»	100-55
» 10,20	»	103-60
» 10,30	»	105-75

accanto ai soliti fenomeni subiettivi ed obiettivi che accompagnano sempre codesta iniezione (cefalea, rossore del volto, ecc.), la comparsa di un arrossamento intenso degli arti superiori ed inferiori, bilateralmente; le braccia apparivano chiazzate di rosso, gli avambracci erano diffusamente iperemici; così il dorso e, meno, la palma delle mani, e le pliche di flessione; sulle coscie, dove l'arrossamento era più intenso, esso appariva non uniforme, cosicchè la cute assumeva l'aspetto di una cute marmorata a forti tinte; le ginocchia ed il tratto sovrastante della coscia erano molto arrossate; sulle regioni pretibiali il rossore appariva a chiazze, qua e là, e così sulla cute dell'addome, sulle natiche ed al dorso; una linea rossastra indicava il punto dove il paziente era uso stringere la cintola; le cicatrici apparivano arrossate, e così una larga ed irregolare zona di pigmentazione, situata sulla faccia dell'avambraccio sinistro.

L'esame capillaroscopico, praticato sulle zone arrossate e su quelle di colorito normale a confronto, dimostrò, a livello delle prime un arrossamento tendente al cianotico delle losanghe cutanee, la presenza di anse capillari senza particolari caratteri e una rete di travate violacee evidentissime che attraversavano il campo, intrecciandosi tra loro (plesso venoso sottopapillare); nelle seconde la cute era di aspetto normale e le losanghe apparivano particolarmente scarse di capillari.

Sulla plica periungueale l'esame capillaroscopico dimostrò delle anse normali, ricolme e spiccanti su di un fondo uniformemente arrossato.

Questo caso ha un grande interesse per noi perchè ci dimostra che nel morbo di Addison la reazione istaminica può raggiungere un'ampiezza ed assumere dei caratteri che non si ritrovano in altre condizioni; ora non c'è dubbio che la causa di questo differente comportamento debba ricercarsi nella ipotonia della innervazione simpatica, che rappresenta appunto una delle basi di codesto complesso neurovegetativo ed endocrino.

A conferma di questo, desidero ricordare altre due osservazioni simili, occorsemi durante le mie ricerche in serie sull'azione dell'istamina sulle pressioni periferiche.

Ecco il protocollo delle ricerche:

CASO I. — L. Armando, anni 19; eredolues epatomegalia.

Ore	15,40	Pressione	arteriosa	110-55
»	15,45	iniez. d'istamina		
»	15,50	Pressione	arteriosa	100-50
»	15,55	»	»	95-45
»	16,00	»	»	90-40
»	16,05	»	»	85-35
»	16,10	»	»	90-40
»	16,15	»	»	95-45
»	16,20	»	»	100-50
»	16,25	»	»	105-50
»	16,30	»	»	105-55

Mentre la pressione arteriosa mostrava la sua solita deflessione ipotensiva, più intensa per i valori minimi, si svolgeva sotto i nostri occhi tutta una singolare sintomatologia obiettiva e subiettiva.

Subito dopo l'iniezione il paziente venne colto da un senso di grande calore al volto e al collo, di martellamento al capo e avvertì un gusto metallico in gola, per un paio di minuti primi. Contemporaneamente, non solo il volto ed il collo apparivano arrossati, ma anche le regioni pettorali (fig. 4, 5) e i

FIG. 4. FIG. 5.

monconi delle spalle, le braccia a zone irregolari, le pliche del gomito e gli avambracci si arrossavano intensamente e simmetricamente; anche il polso, il dorso della mano, larghe zone della parete addominale ai lati della linea xifoombellicale, le regioni glutee e perineale, la faccia posteriore e anteriore delle coscie, specie al disopra delle ginocchia, e tratti delle regioni pretibiali apparivano arrossate iperemiche sempre con simmetria.

Caso II. — V. Felice, anni 19; influenza ipotensione, angioipotonia periferica.

Ore 15,20		Pressione	arteriosa	100-50
» 15,25	iniez. di istamina			
» 15,30		Pressione	arteriosa	90-45
» 15,35		»	»	90-40
» 15,40		»	»	85-35
» 15,45		»	»	80-35
» 15,50		»	»	85-40
» 15,55		»	»	90-45
» 16,00		»	»	90-50
» 16,05		»	»	90-50
» 16,10		»	»	90-50

Anche in questo soggetto, benchè in minor grado che nel precedente, la reazione all'istamina assunse una disposizione estesa, grossolanamente simmetrica e, nel complesso, assai simile a quella descritta nel caso precedente; infatti il rossore invase, oltre il volto ed il collo, le regioni pettorali e dorsali (fig. 6) e tratti della cute delle braccia, si accese lungo il lato cu-

Fig. 6.

bitale degli avambracci, sul polso e sul dorso delle mani, segnò all'incavo dei fianchi il punto in cui l'infermo era abituato a stringere la cintura, colpì le regioni glutee, le ginocchia e il tratto di cute soprastante, e le regioni tibiali, d'ambo i lati.

Harris e Harmer, nelle loro numerose ricerche sull'istamina non hanno mai osservato nulla di simile, e nessun altro Autore, per quanto io sappia, ne ha fatto cenno; la conoscenza dell'innervazione simmetrica della cute (Pende, Castellino) e le ricerche della Speranskaja secondo cui uno stimolo esercitato sui vasi di un dato punto della cute si riflette dall'altro lato sim-

metricamente per la via dell'innervazione simpatica, ci spiegano ad un tempo la bilateralità e la simmetria della reazione vasomotoria.

Questi risultati hanno, io credo, una notevole importanza, perchè dimostrano che la reazione vasale all'istamina assume talvolta una diffusione zonale e simmetrica che ricorda molto da vicino quella già osservata e descritta nel nostro paziente; la predilezione dell'arrossamento per il dorso delle mani, per le cicatrici e le zone dove la cute fu offesa (vescicanti), per le pliche di flessione, per i punti di compressione, ecc., insomma per i punti prediletti abitualmente dalla pigmentazione, va particolarmente notata.

Nei nostri malati, si noti, la reazione vasale non ebbe degli strascichi pigmentari, il rossore scomparve dopo circa mezz'ora senza lasciare alcuna traccia di sè; ma in entrambi mancavano quelle cause, o costituzionali o acquisite, che abitualmente favoriscono la comparsa dei disturbi della pigmentazione. Il fatto poi che l'istamina desse questa singolare reazione proprio in questi due soggetti si spiega, notando che entrambi erano in condizioni di spiccata ipotonia del simpatico, dimostrata dai periodi di bradicardia accessuale e dall'ipotensione nel primo, dalle manifestazioni vasali superficiali (teleangiectasie, cianosi) nel secondo, e dall'aumento della permeabilità e dalla diminuzione della resistenza capillare in entrambi.

Queste osservazioni dimostrano dunque che, in presenza di una ipotonia simpatica le reazioni vasali istaminiche possono assumere una diffusione simmetrica, bilaterale che, abitualmente, non si osserva; del resto si ricordi che Lewis aveva già osservato che il tono dei piccoli vasi regola la disposizione delle aree di arrossamento che seguono all'iniezione di istamina; e che tale arrossamento si può manifestare anche in punti lontani in cui la cute sia stata danneggiata, prova, questa, che la differenza del tono vasale ha un'importanza decisiva nella determinazione delle modalità della reazione iperemica.

A questo proposito ricorderò un altro malato, anch'esso degente nel nostro Istituto, classico Addisoniano (T. Francesco, anni 35, tramviere), il quale presentò per qualche giorno delle parestesie (punture, trafitture) a carico di alcune dita della mano destra; ivi, e precisamente in corrispondenza delle zone dove più intense erano state le sensazioni subiettive, comparvero poi delle piccole chiazze arrossate, grossolanamnte circolari, che in un secondo tempo si pigmentarono fortemente in bruno; anche questa volta la biopsia venne praticata, ma quando già l'arrossamento era scomparso, e non dimostrò altro che il caratteristico accumulo di pigmento negli strati profondi dell'epidermide; ad ogni modo va tenuta presente questa coincidenza di fatti parestetici, iperemici e pigmentarii, che ci ricorda i casi di Sicilia e di Hescke.

Sulla scorta di queste osservazioni sperimentali ci sia concesso di riprendere ora l'interpretazione dei fenomeni vasomotorii acuti osservati nel nostro malato.

I fenomeni obiettivi e subiettivi che accompagnavano le crisi, la loro sensibilità all'azione dell'adrenalina, le ricerche sperimentali sulla reazione istaminica, le osservazioni parallelamente condotte in altri malati, ci fanno

sospettare che a fondamento delle crisi stesse debba ricercarsi l'azione dell'istamina o di sostanze istaminosimili, liberate in notevole quantità. Se si pensa d'altra parte che codeste « crisi istaminiche », chiamiamole pure così, hanno fatto la loro comparsa circa un mese dopo l'inizio dei primi classici segni di insufficienza surrenale, vien fatto di pensare che, in questo intervallo di tempo, si siano venute creando delle condizioni favorevoli alla loro insorgenza.

Il concetto dell'equilibrio istamino-adrenalinico è stato introdotto anche nel campo della insufficienza surrenale; alcuni Autori, e specialmente il Wyman, hanno pensato che i surreni, con la loro secrezione continua di adrenalina, avessero lo scopo di regolare la produzione delle sostanze istaminosimili, che si formano ininterrottamente nelle cellule della cute (Lewis e Grant); l'insufficienza delle capsule porterebbe necessariamente perciò all'accumulo di codeste sostanze, le quali danneggerebbero i tessuti e sopratutto i capillari.

Così impostata, la teoria « istaminica » della insufficienza surrenale ha destato consensi e critiche; le moderne vedute sulla funzione della « pars corticalis » delle capsule ne ha naturalmente modificato il significato, ma ancora recentemente il Wyman l'ha sostenuta, affermando l'importanza del midollo surrenale nella sua attività inibitrice delle attività istaminiche.

Feldberg e Schilf, nel loro pregevole libro sull'istamina, uscito di recente (1930) pur ammettendo che questa nuova concezione dell'insufficienza surrenale abbisogni ancora di prove sicure, ne mettono in rilievo la grande importanza; per essa, infatti, il quadro della insufficienza dei surreni appare sotto la nuova luce di uno stato di intossicazione istaminica, e alcune interessantissime ricerche sperimentali di Perla e Marmoston-Gottesman, Banting, Kellaway e Cowel ne hanno dimostrato la fondatezza.

Nel campo della patologia umana, invece, non erano state mai fatte ricerche dirette ad indagare se questo modo di concepire l'insufficienza surrenale trovasse nell'osservazione dei fatti clinici un qualche elemento di appoggio.

In questo appunto ci sembra consistere l'interesse del nostro caso; da un lato infatti abbiamo una grigia sintomatologia d'insufficienza surrenale al completo, dall'altra delle crisi acutissime vasali e trofiche, il cui carattere corrisponde in tutto a quello delle reazioni istaminiche; il reperto istologico conferma questo dato.

Esistono dunque di fronte, nello stesso malato, fenomeni di *deficit* capsulare e fenomeni di prevalenza istaminica, questi ultimi comparsi circa un mese dopo i primi, come si è già notato; ora è appunto nel rapporto reciproco di questi due ordini di fatti che ci sembra di vedere un appoggio alla teoria istaminica dell'insufficienza surrenale.

Questa, nel nostro caso, è comparsa per la prima ed ha costituito il terreno favorevole, la condizione predisponente alla comparsa degli episodii di prevalenza istaminica; questi, a lor volta, sono molto probabilmente in rapporto con un'accentuazione acuta del *deficit funzionale* dei surreni, per cui la già scossa azione inibitrice sulla produzione di sostanze istaminosimili viene a indebolirsi ancora di più; e queste sostanze, liberate in eccesso, scatenano tumultuosamente tutte le loro caratteristiche attività, dilatando i vasi, aumen-

tando la permeabilità, abbassando la pressione, ecc.; l'iniezione di adrenalina, che tanto giovò a troncare l'ultima crisi, non avrebbe avuto altro effetto che quello di riportare allo stato di equilibrio il turbato rapporto tra l'istamina e le sue sostanze antagoniste.

In altre parole, noi pensiamo che le crisi sofferte dal nostro malato possano riportarsi a squilibri bruschi di quel complesso di azioni antagoniste su cui, come si è già detto, riposa la regolazione chimica del circolo; la causa di tali squilibri è appunto da ricercarsi nella insufficienza delle capsule surrenali, e nei suoi periodici fugaci aggravamenti.

Considerato sotto questo punto di vista, il nostro caso, con le ricerche sperimentali a cui ha dato lo spunto, rappresenta un modesto contributo alla conoscenza di quella discussa teoria « istaminica » dell'insufficienza surrenale che, nata da osservazioni fatte sugli animali e su queste sinora esclusivamente fondata, non era mai stata, fino ad oggi, trasportata nel campo della patologia umana e vagliata alla luce della clinica.

CONCLUSIONI.

1) Viene descritto un caso clinico, la cui sintomatologia ricorda quella classica della insufficienza surrenale, ma se ne allontana per la presenza di crisi acutissime a tipo vasomotorio e seguite da turbe del trofismo della cute.

2) La sintomatologia è accuratamente vagliata, sopratutto in rapporto alle relazioni che passano tra disturbi vasomotorii e alterazioni del trofismo cutaneo.

3) In base al reperto istologico della cute si affaccia l'ipotesi che le crisi abbiano origine istaminica; ricerche sperimentali praticate sullo stesso malato e su due altri confortano questo modo di vedere.

4) La prevalenza istaminica viene posta in relazione con un'accentuazione accessionale del *deficit* della funzione surrenale.

5) In complesso il caso e le ricerche sperimentali cui ha dato occasione vogliono essere un modesto contributo allo studio della teoria istaminica della insufficienza surrenale nell'uomo.

Roma, luglio 1931 - IX.

RIASSUNTO.

L'A. descrive un caso d'insufficienza surrenale caratterizzato da crisi acutissime a tipo vasomotorio; interpreta queste come dovute all'azione di istamina, o sostanze istaminosimili liberatesi in eccesso in seguito, appunto, alla insufficienza dei surreni: e conforta questa sua ipotesi con dati istologici e con ricerche sperimentali.

LETTERATURA.

ADDISON. *On the effects of disease of the suprarenal bodies.* London, 1885.

BLOCH. *Nouvelles récherches sur le problème de la pigmentation de la peau.* Bull. Soc. franç. dermat. et syph., n. 10, 1922.

BLOCH u. LÖFFLER. *Untersuchungen ueber die Bronzgefärbung der Haut bei der Addisonscher Krankheit.* Dts. Arch. f. Kl. Med., Bd. 121, 1927.

BLOCH. *Das Pigment.* Das Handbuch der Haut u. Gescl. Krankheiten. Jadassohn ed. Springer, Berlin, 1927.

Brown-Roth. *Volume and composition of the blood in Addison's disease.* Am. Journ. of the med. Sc., n. 1, 1925.

Cassirer. *Die Vasomotorisch-trophischen Neurosen.* Berlin, Karger, 1912.

Common. *Addison's disease.* Arch. of Dermat., 1929.

Dale. *Some chemical factors in the control of the circulation.* The Lancet, 1929.

De Lisi. *Sulla topografia e sul significato di certe macchie brune della cute addominale, osservate in ammalati di mielite pollica lombare.* Arch. gen. neur. psich. e psicoan., n. 2, 1921.

Feldberg u. Schilf. *Histamin.* Ed. Springer, Berlin, 1930.

Ghrist and Rowntree. *Addison's disease without pigmentation.* Endocrinology, n. 6, 1927.

Guillaume. *L'endocrinologie et les états endocrino-sympathiques.* Ed. Doin, Paris, 1930.

Heckscher. *Ein Frühfall von addisonscher Krankheit.* Ugeskrift. f. laeg., 43, 1923.

Levandowsky. *Handbuch der Neurologie.* Ed. Springer, Berlin, 1913.

Id. *Handbuch der Neurologie.* Ergänzungsband II Teil., Berlin, 1929.

Lewis. *The blood vessels of the human skin.* Ed. Shaw a. Sons, London, 1927.

Lucien et Parisot. *Glandes surrenales et organes chromaffines.* Ed. Gittler, Paris, 1923.

Mac Leod. *Case of pigmentation (Addison's disease).* Proc. Roy. Soc. Medic., n. 5, 1921.

Mändel. *Akute Nebennieren Insuffizienz unter dem Bilde akuter Peritonitis.* Med. Klin., 2-1931.

Mayer-List. *Ueber Cutis marmorata und ihre Bedeutung... u. s. w.* Dtsch. Arch. Klin. Med., Bd. 164, 199.

Meineri. *Sulla formula leucocitaria della cute in seguito ad iniezioni locali di morfina e d'istamina, e sulle alterazioni istologiche consecutive nel derma.* Il Dermosifilografo, n. 5, 1930.

Ortner. *Sintomatol. clinica delle malattie interne.* Ed. Vallardi, 1926.

Parisot et Cornil. *Syndromes neuro-végétatifs.* Nouv. Traité de Médec., vol. XXI, Paris, 1927.

Pende. *Endocrinologia,* ed. Vallardi, 1916.

Pende e Castellino. *La patologia del simpatico* Ed. Vallardi, 1915.

Pepino. *Doppio umore delle capsule surrenali* Min. Med., n. 10, 1931.

Perla and Marmoston-Gottesman. *The effect of repeated injection of epinephrin to the resistance of suprarenalectomized rats to histamine poisoning.* Amer. Journ. Phys., vol. 89, 1929.

Pfeiffer. *Dermographismus und innere Sekretion.* Orvosi Hetilop, n. 7, 1922.

Riecke. *Manuale delle malattie della pelle.* (Trad.). Soc. ed. libr. mil., 1925.

Rowntree. *Studies in Addison's disease.* J. Amer. Med. Ass., 5, 1925.

Sergent. *L'insuffisance surrenale devant les récentes critiques des physiologistes.* Presse Médic., n. 82, 1921.

Id *Le diagnostic de la maladie d'Addison.* Bull. mém. Soc. Hôp., Paris, n. 36, 1922.

Sézary. *Sympathique et pigmentation cutanée.* Le Progr. Médic., 29, 1921.

Id. *Sympathique et pigmentation cutanée.* Revue neurolog., 1926.

Sicilia. *Reazioni speciali di iniezioni di medicamenti nell'insufficienza surrenale.* Acta dermosiphilogr., n. 3, 1924.

Snell and Rowntree. *Addison's disease with anomalous pigmentation.* Endocrinology, 1929.

Speranskaja-Stepanova. *Die Verbindung, durch sympathischen Faser, der Blutgefässe symmetrischer Hautbezirke.* Rus. Fis. Zurn, 1926.

Tsukada. *A case of morbus Addisonii.* Japan. Journ. of dermat. a. urol., n. 2, 1926.

Weill. *Les mélanodermies.* Le Bull. Médic., n. 19, 1929.

Wymann. *The relative importance of cortex and medulla in the susceptibility to histamine of suprarenalectomized cats.* Amer. Journ. Phys., 1928.

IV.

OSPEDALE B. EUSTACHIO IN SAN SEVERINO MARCHE.

Cisti da echinococco endocranica e localizzazioni parietali

pel dott. AGENORE VALENTINI, medico primario.

Il caso che descriviamo, raro per la sua localizzazione, importante per i segni a focolaio che ha provocato, potè essere aggredito dall'atto operativo e venire a guarigione con perfetta *restitutio ad integrum* di tutte le funzioni nervose.

Esso fa parte di una serie di quattro casi di echinococco provenienti nello spazio di un anno da uno stesso piccolo comune della Provincia di Macerata; cioè un echinococco epatico, uno multiplo del peritoneo, e l'ultimo del polmone sinistro.

Non è stato possibile compiere osservazioni epidemiologiche nella località; ma si può pensare che trattandosi di un comune dove la pastorizia è largamente esercitata, e dove gli armenti risalgono dopo avere svernato nella campagna romana accompagnati da grossi mastini, la intima convivenza dell'uomo con gli ovini e i cani favorisca il diffondersi del verme. Per quanto esista nel capoluogo del Comune un mattatoio con controllo veterinario, non si può escludere che nelle frazioni lontane non vengano macellati ovini in via privata, e che i visceri infestati non vengano dati a mangiare ai cani. È noto che questa è la via più comune di diffusione della temibile malattia. Molti igienisti annettono anche una notevole influenza epidemiologica al clima, alla natura del suolo, alla flora, alla fauna, ai sistemi di coltura agraria e di allevamento del bestiame, e, per verità, senza questi elementi male si spiegherebbe come altri luoghi pure della stessa provincia dove l'esercizio della pastorizia è egualmente diffuso, sembrino indenni dall'echinococco.

In ogni caso è fuor di dubbio che la propaganda igienica congiunta all'obbligo assoluto di non macellare animali fuori del mattatoio municipale, e di seppellire profondamente gli animali morti basterebbe a diminuire moltissimo le possibilità del contagio.

*
* *

Dalle statistiche risulta come la localizzazione endocranica dell'echinococco sia notevolmente rara: in quella di Madelung e Peiper non figura; in quella di Neisser è registrata per il 7 %, in quella di Devè per l'1 %. L'alta percentuale trovata da Neisser non ha però riscontro presso nessun altro autore, ed effettivamente sembra molto elevata quando si pensi che secondo Henneberg fino a quattro o cinque anni fa esistevano solo 120 casi

nella letteratura. I più numerosi appartengono alla forma unica più frequentemente localizzata nella sostanza bianca degli emisferi, particolarmente nei lobi frontali; vengono poi in ordine di frequenza le localizzazioni nelle regioni motorie e nei ventricoli laterali. Nelle meningi, al contrario di quello che fa il cisticerco, raramente possono svilupparsi vescicole idatidee, come pure soltanto in pochissimi casi, secondo Henneberg, sono stati descritti echinococchi cresciuti tra la dura e scatola cranica. L'embrione può persino farsi strada attraverso la diploe e crescendo spingersi verso gl'involucri cerebrali attraverso il tavolato interno.

Abbiamo detto che in genere la vescicola dell'echinococco cerebrale è unica, ma non mancano casi di cisti multiple, come quello illustrato ampiamente da Eichhorst, come episodio di una vasta infestazione di quasi tutti i visceri, e i sette casi di Kozin e Lukin, riferiti dallo stesso Eichhorst nella medesima monografia.

Come abbiamo accennato nel nostro caso si trattava di una cisti unica sterile della grandezza d'una piccola arancia situata tra il periostio e la dura e che incavava a mo' di stampo perfettamente la superficie del lobo parietale destro.

Caso clinico. — C. S., di a. 46, da Fiuminata, bracciante. Entra all'Ospedale l'11 ottobre 1930.

Nessuna malattia notevole nell'anamnesi familiare nè episodi importanti nell'anamnesi personale prima della presente malattia. Circa un anno avanti l'inizio dei segni più importanti, la moglie aveva notato un profondo mutamento dell'umore, una facile irritabilità e qualche volta uno stato confusionale rispetto i ricordi più recenti e dal punto di vista del sentimento degli accessi di gelosia, a quanto sembra, non motivati accompagnati talvolta da *furor amatorius*. Questi fenomeni psichici erano tanto più impressionanti per i famigliari inquanto che non erano mai avvenuti nel tempo precedente. Durante il suo soggiorno in maremma per ragioni di lavoro nella primavera scorsa incominciò a soffrire di pesantezza al capo spesso accompagnata da senso di nausea e talvolta da vertigine. Nel giugno, pochi giorni dopo il suo ritorno ebbe di notte improvvisamente un attacco di violenta cefalea durata tutta la notte.

L'infermo non sa dare maggiori particolari sul tipo di questo accesso: questo da allora tornò a presentarsi con grande frequenza specie nelle ore notturne e piuttosto raramente si accompagnò a vomito. Se durante il giorno gli assalti del dolore erano meno frequenti, pure difficilmente scompariva un senso di stiramento doloroso e di formicolìo prevalente sulla metà destra del cranio e della faccia e sulla regione orbitale destra. Nel mese di agosto durante uno dei soliti attacchi violenti sentì una improvvisa debolezza alle gambe tantochè non potendo reggersi cadde a sedere. Potè rialzarsi dopo pochi minuti con l'aiuto di una persona, ma da quel momento la deambulazione sebbene ancora possibile è stata sempre un po' incerta e titubante e malsicura senza un appoggio sul suo lato sinistro. Il migliore vantaggio gli procurava l'aiuto di una persona alla quale potesse cingere il collo col suo braccio sinistro. Il bastone non è mai stato per lui di valido e sufficiente aiuto. Per tutto l'agosto ed il settembre non sopraggiunsero fenomeni nuovi ed importanti. Dal principio della malattia l'alvo fu costantemente stitico ma non ebbero a manifestarsi mai disturbi vescicali. In queste condizioni entra all'Ospedale.

Esame obbiettivo. — Condizioni generali e stato di nutrizione lievemente scadute. Coscienza dei fatti presenti integra, normale orientamento psichico rispetto al presente. Durante la narrazione della storia l'eloquio è monotono, povero di particolari e rivela un difettoso orientamento rispetto ai fatti riguardanti la malattia e rispetto alla loro successione cronologica, nonostante si tratti di avvenimenti molto recenti. La memoria dei fatti antichi è conservata. Facilmente durante la conversazione con le persone cono-

scenti o di famiglia traversa periodi di eccitazione con vistosi fatti vasodilatatori a carico del viso.

Nervi cranici: Oculomozione integra. Pupille regolari di media ampiezza reagenti alla luce ed alla accomodazione. Emianopsia bilaterale omonima sinistra. Fondo dell'occhio: vasi un po' turgidi, papilla abbastanza netta. Ipotonia del facciale inferiore a sinistra con rima labiale leggermente deviata. Nel movimento del sorriso il *deficit* è bene evidente, ma nei movimenti energici ed emotivi il gioco motorio fa scomparire l'asimmetria. Forza e movimento della masticazione normale. Lingua non deviata con movimenti tutti bene conservati. Deglutizione e fonazione normali. Nessun disturbo a carico dell'udito. Punti di emergenza del trigemino dolenti a sinistra.

Arti superiori: Forza muscolare diminuita a sinistra. Tremore a piccole oscillazioni più evidente nei movimenti volontari, nel medesimo lato. Tali movimenti inoltre sono manifestamente atassici (la manovra dell'indice rivela errori di direzione e di forza). Per l'incapacità di esecuzione di alcuni movimenti complicati con la mano sinistra non presente generalmente negli atassici, si porta ad ammettere anche un certo grado di aprassia motrice. (Notasi una certa difficoltà nel movimento d'introdurre una lettera nella busta e l'impossibilità assoluta di allacciarsi con la mano sinistra il bottone della camicia). Anche l'esecuzione di movimenti ritmici ed alternantisi a successione rapida incontra notevoli difficoltà. (Supinazione e pronazione, opposizione ritmica del pollice). Si ha quindi un certo grado di adiadococinesi. Ipotonia muscolare generalizzata ma molto accentuata a sinistra.

Sensibilità: Tattile, termica, dolorifica, conservata

Astereognosi in lieve grado. (L'inf. riconosce con difficoltà le monete ed i piccoli oggetti che avverte bene con la mano destra: non si inganna sulla natura del materiale). Senso muscolare e di posizione conservato.

Riflessi: Tendinei e periostei molto deboli, quasi non provocabili. Molto pronunciata la reattività meccanica dei muscoli.

Rispetto alle funzioni riflesse non c'è differenza di comportamento negli arti superiori tra il lato destro ed il sinistro.

Arti inferiori: Si nota una pronunciata diminuzione della forza muscolare a sinistra, nella manovra di sollevamento *in toto* dell'arto del piano del letto. Nei movimenti di flessione ed estensione la forza muscolare appare abbastanza conservata. Manifesta atassia dell'arto sinistro. (Il calcagno non incontra mai il ginocchio del lato opposto per errori di direzione e di forza).

Sensibilità: Tattile termica dolorifica conservata. Senso di posizione e muscolare conservato per la coscia e per la gamba; alterato per quanto riguarda le dita del piede sinistro. (Non riconosce la posizione isolata delle dita del piede).

Senso di localizzazione meglio conservato.

Andatura: L'arto sinistro è un po' trascinato passivamente mentre il tronco ha tendenza a piegarsi pure a sinistra. Nessun movimento di maneggio. Direzione della marcia conservata. Al comando di alt, fermandosi bruscamente, l'inf. minaccia di cadere verso sinistra. Nella stazione verticale prolungata l'arto inferiore talvolta cede improvvisamente. Ad occhi chiusi la caduta è costante e regolare. (Segno di Romberg).

Riflessi: Tendinei e periostei vivaci in entrambi gli arti. Più vivaci a sinistra. L'achilleo a sinistra dà qualche scossa soprannumeraria. (Accenno al clono).

Riflesso plantare in flessione. Riflessi addominali e cremasterici assenti.

Reazione di Wassermann: negativa.

Puntura lombare: il liquor esce a getto sotto notevole pressione limpido come acqua di roccia. Non forma reticolo.

Albumina: gr. 1,32 ‰; globuline: reazione di Nonne; prima fase: lievemente positiva; lieve riduzione del solfato di rame. Nel sedimento qualche rarissimo linfocito.

L'esame del sangue dà reperto normale per quanto riguarda il numero degli elementi e la formula citologica. L'eosinofilia è del 4 %.

Radiografia: Appare chiarissima in proiezione fronto-occipitale a forma ellittica e in proiezione laterale a forma sferica un'ombra a limiti molto netti che tocca il profilo superiore del cranio ed è situata in corrispondenza della regione parietale sulla direzione del meato uditivo.

Il sospetto di una cisti da echinococco viene confermato dalle reazioni di Casoni e di Pontano che risultano fortemente positive.

Operazione (prof. Guasoni). — Operato di craniectomia con lembo osteoplastico temporo-parietale, del diametro di circa 5 cm. Nel sollevamento del lembo viene asportata la parte superiore aderente al periostio da una cisti da echinococco della grandezza di una piccola arancia che aveva appiattito le circonvoluzioni ed incavato a stampo la superficie del lobo parietale e temporale superiore, subito posteriormente alla circonvoluzione parietale ascendente per tutta l'estensione del lobo parietale fino al limite dell'occipitale. La membrana cistica era appena lassamente connessa alla dura e venne facilmente tolta.

Decorso post-operatorio: Cefalea completamente scomparsa già al secondo giorno. Compare al terzo giorno. e perdura un delirio allucinatorio abbastanza violento. Nei movimenti di calma riacquista un po' di lucidità ed obbedisce ai comandi senza esitare.

Tra il 5° ed il 7° giorno è rilevabile un notevole miglioramento dei fatti atassico-aprassici. Al 10° giorno l'emianopsia è scomparsa e si può notare una completa *restitutio ad integrum* dei fenomeni senso-motori. Dal punto di vista psichico sono scomparse le allucinazioni ma persiste ancora una certa nebulosità di ricordi. Al 15° giorno non sono più rilevabili fatti paretici agli arti, il facciale ha riacquistato il suo sinergismo.

Nell'interpetrazione dei sintomi che hanno per noi una causa ormai bene accertata e localizzata dal punto di vista topografico, come rare volte accade durante l'evoluzione di una malattia qualunque, dobbiamo prima di tutto tener presente un fenomeno comune a tutti i tumori di qualsiasi natura che

Cisti da echinococco. È apprezzabile l'apparenza sferica dell'ombra.

si sviluppano nell'interno del cranio. Un gruppo di segni è strettamente dipendente dalle zone di fibre e cellule danneggiate o distrutte dal tumore; ed un altro gruppo, spesso non meno importante, è in relazione all'azione indiretta compressiva nelle zone di immediata vicinanza e talvolta in quelle più lontane e non raramente nell'altro emisfero.

Quando specialmente noi osserviamo il malato in uno stadio di avanzato sviluppo del tumore cerebrale troviamo sovente un complesso di sintomi

in cui sembra che nessuna parte del cervello sia stata risparmiata e tale da rendere impossibile una diagnosi topografica precisa. In questi casi all'autopsia possiamo trovare molto spesso un tumore di grandezza ordinaria anche abbastanza circoscritto ma che per la sua speciale situazione in vicinanza di vasi o di zone ricche di connessioni importanti, ha potuto portare durante il suo accrescimento a disturbi funzionali dipendenti da alterazioni molto lontane dal suo luogo di sviluppo.

Nel nostro caso appunto la sindrome più importante dal punto di vista diagnostico era legata ad una azione indiretta che la cisti da echinococco esercitava sui fasci di fibre più o meno lontane dalla sua zona di sviluppo, ciò che aveva portato, a dir vero, ad una localizzazione clinica più profonda verso i gangli centrali, di quanto rivelò più tardi la radiografia.

La sindrome motoria era dunque costituita da lieve emiparesi sinistra con partecipazione del facciale inferiore.

Era evidente che questi fenomeni a carico della motilità non fossero dipendenti da una offesa diretta del fascio piramidale o della zona corticale psicomotrice con conseguente degenerazione delle sue fibre, essendo mancato anche nelle prime fasi della malattia qualunque segno di stimolazione corticale caratterizzato dai movimenti convulsivi a tipo Jacksoniano.

Infatti la circonvoluzione frontale ascendente era certamente libera da qualunque influenza mentre così non può dirsi della parietale ascendente che si trovava al limite della compressione portata dalla cisti. L'assenza dunque di fatti convulsivi conferma l'opinione della massima parte dei neurologi che cioè solo i territori eccitabili dei lobi frontali reagiscono con fenomeni motori, mentre la circonvoluzione parietale ascendente avrebbe soltanto funzioni di sensibilità. Dobbiamo allora pensare che l'azione che ha alterato le funzioni di moto si sia esercitata in modo indiretto sulle fibre della sottocorticalità nella parte più alta del centro ovale e che la sostanza bianca, incapace di reazioni motorie ha mostrato la sua sofferenza con i fatti paretici e con lieve aumento nei riflessi tendinei. Se le fibre piramidali fossero state interrotte o comunque in via di degenerazione per una compressione più vicina o più profonda, sarebbe certamente comparso col segno di Babinski tutto l'insieme delle reazioni riflesse che hanno lo stesso significato. Queste considerazioni valgono anche per il facciale inferiore che era così lievemente diminuito nella sua funzionalità tanto da apparire integro nel gioco mimico della fisionomia e dei movimenti emozionali. Ora se noi teniamo presente il fatto notevole della assoluta e costante integrità dell'ipoglosso ci appare chiaro che le fibre del VII hanno subito le medesimo conseguenze al medesimo livello delle fibre degli arti, cioè che esse siano state compresse come radiazioni nel centro ovale nella porzione più alta del contingente cortico-nucleare del fascio genicolato, quando questo decorre ancora strettamente congiunto alle vie dell'arto superiore.

Coi disturbi complessi della *coordinazione* entriamo nel gruppo delle alterazioni funzionali più gravi ed importanti.

Abbiamo veduto che l'inf. dopo alcuni passi aveva l'impressione che l'arto sinistro non volesse più sorreggerlo e provava inoltre la sensazione di cadere dalla medesima parte.

In entrambi gli arti di sinistra erano inoltre evidenti errori di direzione, di misura, di forza, ed era disturbata la sensibilità profonda tanto nell'arto superiore quanto in quello inferiore. Si era dunque dinanzi ad una molteplice alterazione che comprometteva i vari elementi preposti ad una armonica e coordinata azione muscolare in qualche parte delle vie decorrenti verso i centri di elaborazione e di controllo delle varie sensibilità. Abitualmente non si attribuisce solo alla corteccia cerebrale un così vasto complesso sintomatico, perchè i disturbi che si riscontrano nelle lesioni corticali sono

Cisti da echinococco. Ombra ellittica sul parietale destro in proiezione frontale.

caratterizzati solo da astereognosia, da difetti di localizzazione con aumento dei circoli del Weber, da alterato senso delle attitudini, cioè in sostanza da errori di percezione tattile e muscolare. Dobbiamo invece portarci alle vie cerebello-talamiche ed alle vie bulbo-talamiche, propaggini le prime del fascio di Gowers e del cerebellare diretto, vettori della sensibilità profonda incosciente, del tono muscolare, della coordinazione e dell'equilibrio; le seconde dei nuclei di Goll e di Burdach, stazioni di passaggio della sensibilità profonda cosciente e della percezione stereognostica. Clinicamente infatti si osservavano disturbi che tenevano del tabetico e del cerebellare, in quanto alla atassia isolata del braccio e della gamba, al Romberg, ai disturbi del senso muscolare erano associati il tremore intenzionale, l'adiadococinesi, il disturbo dell'equilibrio e l'atonia muscolare, ma nello stesso tempo nè l'una nè l'altra delle due sindromi era completa.

Se dunque una compressione sul lobo parietale può dare origine ad un gruppo così importante di fenomeni, bisogna pensare che effettivamente quella parte del cervello raccolga per elaborarle e coordinarle o, lasci passare dirette in altre parti dell'encefalo, un grande numero di sensazioni originate dalla periferia e trasmesse a mezzo delle vie cerebello-corticali dirette e talamo-corticali.

La situazione e l'estensione della zona sensitiva nella corteccia cerebrale dell'uomo è sempre uno dei più discussi problemi della Neurologia. Si ritiene comunemente sopra tutto per opportunità clinica che la corteccia della circonvoluzione precentrale abbia funzioni esclusivamente motorie, e che quella della circonvoluzione centrale posteriore abbia funzione esclusivamente sensitiva.

Soltanto una minoranza (Horsley, Luciani, Mott), seguendo la dottrina di Munk dà alla così detta zona motrice anche funzioni sensitive. Le ricerche di Sherrington e della sua Scuola (Leyton, Graham-Brown), prendendo le mosse dai primi lavori di Hitzig, dimostrarono che la c. d. corteccia motrice nelle scimmie ed antropoidi è situata esclusivamente sulla circonvoluzione precentale e che essa non ha nessun rapporto con le funzioni sensitive. Anche Oppenheim si dichiara della medesima opinione appoggiandosi sui risultati di Sherrington, Vogt, Brodmann, Krause, ecc.; e v. Monakow, pure affidando alle funzioni sensitive una zona corticale più vasta della circonvoluzione centrale posteriore, riconosce come esclusivamente motrice la frontale ascendente. Per Déjérine le funzioni sensitive sarebbero limitate soltanto alla zona rolandica. Gli esperimenti di stricnizzazione della superficie corticale ideata da Sherrington, hanno dato a I. G. Dusser de Barenne risultati che sembrano contrastare con l'opinione più generalizzata. Questo metodo adatto a saggiare la sensibilità superficiale e profonda in prevalenza dolorifica eccitando dei territori non più grandi di qualche millimetro quadrato, rivelò che la c. parietale ascendente e la c. parietale inferiore sono devolute alla sensibilità superficiale e profonda, sebbene la loro eccitazione stricnica possa pure provocare contrazioni muscolari e che anche la circonvoluzione frontale motrice risponde con effetti sensitivi alla sua stimolazione. Non è opportuno nella esposizione di un caso clinico riferire i molti ed interessanti risultati di queste esperienze; ci basti soltanto esporre alcune conclusioni: cioè che l'associarsi dei segni motori alla stimolazione della circonvoluzione centrale posteriore dipende da una intima relazione funzionale fra le due circonvoluzioni rolandiche. Infatti dalle ricerche anatomiche di C. e O. Vogt risulterebbe che alcune particolari radiazioni di fibre vadano dalla c. centrale posteriore a quella frontale anteriore. Anche la comparsa dei segni sensitivi per la stimolazione della c. anteriore, trova la sua spiegazione nel fatto che anche alla corteccia precentrale arrivano fibre corticopetali che originano dal talamo, in numero però molto minore di quelle destinate alla parietale ascendente. Alle restanti zone della corteccia del lobo parietale vengono attribuite con limiti molto vari le funzioni del senso muscolare e delle attitudini segmentarie. Queste funzioni per v. Monakow sarebbero situate nel lobulo parietale inferiore e nel giro sovramarginale, e Nothnagel e Bruns

localizzerebbero nel lobo parietale superiore i centri della sensibilità tattile, stereognostica del senso delle attitudini e dell'atassia.

Il Luciani, poi comprendendo la corteccia parietale nell'insieme delle zone corticali ineccitabili, costituite dalla zona prefrontale, dalla temporo-parieto-occipitale ed insulare afferma che « la distruzione estesa di queste zone ineccitabili inducono sia nell'uomo che negli animali un deperimento delle funzioni dell'intelligenza proporzionato alla estensione delle lesioni ». Fisiologi più moderni come Goldstein ritengono che le lesioni dei lobi parietali diano alterazioni agnostiche sopra tutti i campi sensitivi e molti Clinici sulla guida dell'esame semeiologico controllato al tavolo anatomico, hanno dovuto ammettere per la zona parietale una importanza funzionale molto più vasta. Naturalmente nelle regioni mute o latenti come le chiama il Flechsig, del mantello cerebrale è sempre molto difficile distinguere come conseguenza di lesioni patologiche quello che va attribuito alla corteccia e quello che è legato alla distruzione o alla abolita funzione delle fibre di proiezione o associative sottostanti, ed in tutti i casi è lecito accontentarsi di parlare grossolanamente solo di lobi e circonvoluzioni. Sarebbe certo un grande vantaggio per la terapia se tutta la restante corteccia dell'encefalo rispondesse agli stimoli patologici come quella della frontale ascendente, ma purtroppo in molte zone i sintomi clinici non sono sufficienti a rivelare a quale profondità possa trovarsi un tumore di cui è certa l'esistenza. Forse alla funzione strettamente corticale del lobo parietale potrà attribuirsi la trasformazione delle sensazioni tattili a rappresentazioni coscienti, cioè la formazione delle rappresentazioni stereognostiche, la discriminazione tattile e la giusta prassia.

Lo studio delle *prassie* ha aperto un vasto campo d'indagini non inferiore a quello delle fonie, ma mentre i problemi connessi a questa ultima funzione sono stati quasi tutti risolti, non si può dire altrettanto per le questioni concernenti l'aprassia. È logico pensare che una parte della corteccia, come i ricordi fonetici, serbi anche i ricordi cinestesici e generalmente questo ufficio viene attribuito ad una parte dei lobi parietali specialmente al lobulus parietalis inferior. Anche per questa funzione si vuol dare la prevalenza al cervello sinistro e molti AA. credono che anche per disturbi aprassici della mano sinistra, le zone cerebrali di sinistra influenzino quelle di destra attraverso il corpo calloso.

Ma non mancano osservazioni clinico-anatomiche indubbie che rapportano una aprassia sinistra a lesioni uniche del lobo parietale di destra. Tra i fisiologi, come abbiamo veduto, il Goldstein parla indifferentemente di alterazione dei lobi parietali destro e sinistro come causa di aprassia del lato opposto. Egli però nega all'aprassia in sè e per sè un valore di localizzazione perchè attribuisce anche ai lobi frontali una influenza direttiva nella esecuzione corretta degli atti complessi; ma è pur sempre accertato, ed in ciò sono concordi la massima parte degli AA., che mentre l'elaborazione ideatoria di un movimento che si compie sulla base di ricordi cinetici nei suoi componenti ottici e tattili avviene nella corteccia dei lobi parietali, la direzione suprema di questi movimenti, la concezione ed i rapporti degli atti da com-

piere per raggiungere uno scopo fanno parte evidentemente delle funzioni psichiche superiori che possono per noi risiedere nei lobi frontali come in qualunque parte del cervello.

Soltanto dunque la c. d. aprassia ideatoria non ha valore di localizzazione.

Ora per ritornare alla sindrome clinica osservata, l'arto di sinistra era indubbiamente atassico, ma la mano non poteva compiere alcuni movimenti complessi che invece sembrano ancora possibili negli atassici tabetici e cerebellari. Spesso però in molti casi è anche difficile una discriminazione fra i due disturbi, tanto più che « è difficile, come dice Mingazzini, trovare una aprassia motoria senza atassia ». « Sopratutto sarà difficile differenziare l'a- « prassia motoria dall'atassia cerebrale o corticale in cui, mentre i meccani- « smi muscolari inferiori cerebello-midollari sono intatti, è disturbata la « percezione cosciente delle sensazioni muscolo articolari e tattili » (Mingazzini). Si può quindi dire che tutti i vari elementi della complessa funzione di coordinazione sono fra loro dipendenti e legati in una unità difficilmente scindibile e che i centri e le vie di secondo e terzo ordine che elaborano e trasportano le impressioni periferiche provocate dai mutamenti muscolari articolari e dalle stimolazioni tattili, sia che passino direttamente alla corteccia dell'encefalo dal bulbo, sia che si interrompano nei nuclei cerebellari o nel talamo, essi convergono verso il lobo parietale portando un complesso di elementi sensitivi dalla cui elaborazione si crea l'armonia dei movimenti e l'equilibrio di tutto il corpo.

Molteplici osservazioni cliniche confermano queste vedute. Goldstein afferma che i sintomi sono dipendenti dalla diversa profondità e dal diverso tipo delle lesioni del parietale e dai più vari disturbi della sensibilità a quelli motori variamente combinati. Il lobo parietale va considerato fisiologicamente, secondo questo autore, come un ponte che va dalla zona ottica alla zona sensitiva della circonvoluzione centrale posteriore.

La lesione di questo ponte (Substanzbrücke) può portare ad alterazioni del potere di localizzazione del senso muscolare, a fatti di astereognosi, di atassia che possono comparire anche per lesioni superficiali del gyrus supramarginalis. In conclusione quanto più un focolaio è anteriore tanto più prevalgono i sintomi a tipo motorio; mentre quanto più il focolaio è posteriore fino al gyrus angularis tanto più prevalgono i sintomi agnostico-aprassici (Goldstein). Nello studio sui tumori del lobo parietale anche Fumarola afferma che « fra i sintomi a focolaio (controlaterali) hanno particolare impor- « tanza i disturbi della sensibilità e in specie quelli del senso stereognostico « e di posizione delle membra, e l'atassia talora limitata ad un arto soltanto ».

Questi concetti fondati su basi cliniche ed anatomiche concordano perfettamente con la sindrome che abbiamo osservata: solo dobbiamo considerare che mentre le lesioni distruttive del lobo parietale (tumori, rammollimenti) che hanno prevalentemente costituito il fondamento della massima parte di queste osservazioni, danno origine a sindromi ristrette a pochi disturbi di coordinazione e di sensibilità, la compressione di una cisti ha provocato una così vasta sintomatologia da sembrare sproporzionata allo scarso danno sofferto dal cervello.

Anche per *l'emianopsia bilaterale omonima* sinistra è necessario pensare ad una azione più profonda portata sulla sostanza bianca. La cisti aveva certamente compresso il gyrus angularis ed il gyrus parietalis posterior, ma non toccava minimamente nessuna delle circonvoluzioni occipitali. Il gyrus angularis e la piega curva rappresentano il segmento marginale anteriore della zona visiva nell'uomo e nell'emisfero sinistro tali zone contengono anche i centri verbo-ottici. È ammissibile che una lesione di tale zona a sinistra porti alla alexia, ma l'emianopsia bilaterale destra che si associa quasi sempre coi fatti di cecità per la scrittura dovrebbe esser legata ad alterazione dei fasci ottici sotto-corticali che vanno al lobo occipitale corrispondente. Noi sappiamo che per produrre un difetto emiopico permanente è necessaria una vasta lesione corticale che comprenda specialmente il cuneo e le due labbra della scissura calcarina e che queste emianopsie corticali raramente eliminano dalla visione una metà regolare del campo visivo. Infatti queste vengono designate come *incomplete*, mentre come emianopsie *complete* sono riconosciute quelle che dipendono da una interruzione completa del tractus opticus.

Le emianopsie incomplete, dunque, sarebbero caratteristiche di tutte le lesioni dei lobi occipitali e il loro campo visivo avrebbe un profilo che si allontana molto dalla linea meridiana, lasciando libera la macula, in modo che il p. non si accorge del suo difetto visivo (v. Monakow). La zona compresa tra la linea meridiana del campo e quella di demarcazione è stata designata da Wildbrand come « campo visivo residuale » (Ueberschüssiges Gesichtsfeld). Mentre dunque l'emiopico per lesione del tractus opticus vede in corrispondenza del campo visivo mancante una macchia nera e si accorge dello scotoma corrispondente (v. Monakow), l'emiopico per lesione dei lobi occipitali impara istintivamente a ruotare il capo verso il lato cieco, in modo da portare gli oggetti circostanti sulla parte del campo visivo rimasta.

Non è possibile clinicamente stabilire una differenza fra disturbi dipendenti da lesioni della corteccia visiva e disturbi dipendenti da lesioni delle sue vie afferenti dopo l'uscita dai centri ottici primari perchè in realtà non esiste alterazione patologica che possa limitarsi soltanto ai centri terminali della visione. Soltanto teoricamente si può ammettere che lesioni corticali delle zone anteriori (2° e 3° circonv.) dove risiedono i centri dei ricordi ottici ed i centri ottici di associazione, producono alterazioni in quei processi coscienti che rendono possibile il riconoscimento degli oggetti e che lesioni della corteccia mediale interna (cuneo, scissura calcarina) porti ad una emianopsia non permanente ed a campo con profilo irregolare.

Nel nostro caso l'emianopsia non era accompagnata da scotoma ma era basata sulla costante mancanza di una metà del campo visivo. Data la localizzazione parietale della cisti dobbiamo pensare che la compressione si esercitasse sulle radiazioni ottiche decorrenti nel centro ovale sottoposte al lobulus parietalis inferior.

Sindrome dolorifica. Il sintoma dolore nei tumori cerebrali ha una notevole importanza e nel caso presente un vero valore topografico. Il dolore era localizzato un po' all'indietro della tempia destra e si accompagnava a violente esacerbazioni ed irradiazioni su tutta la zona corrispondente alle due branche superiori del trigemino e talvolta anche sull'arcata dentaria supe-

riore. La percussione era dolorosa in una zona abbastanza circoscritta un po' più anteriore alla situazione della cisti e sui punti di uscita delle branche del trigemino. Esso era di tale intensità da provocare un tic convulsivo sulla muscolatura della metà della faccia corrispondente. Il carattere del dolore negli accessi era molto differente da quel senso profondo e continuo di pressione che soffrono i malati di tumore cerebrale in qualunque sede e che il nostro soggetto provava nei periodi intervallari fra un attacco e l'altro: esso somigliava invece col suo carattere urente e pungente ad un dolore nevralgico che portava la mente a pensare ad una sofferenza diretta dei rami sensitivi. Questa particolarità si osserverebbe sopra tutto quando un neoplasma interessa la dura o le ossa del cranio specialmente sulla base. Invece la cisti da echinococco non toccava direttamente in nessuna parte i rami del trigemino nè alcun altro nervo situato nella fossa cranica media e se la compressione della dura e del periostio sulla zona parietale spiega la localizzazione circoscritta temporo-parietale del dolore spontaneo e provocato, non spiega gli attacchi caratteristici di nevralgia del trigemino. L'ipotesi dell'azione compressiva indiretta qui non può essere soddisfacente, perchè non solo tutta la massa di un emisfero avrebbe dovuto subire gli effetti di uno schiacciamento dall'alto con ripercussioni molto più vaste, ma numerosi altri nervi della base che decorrono vicinissimi al trigemino, avrebbero senza dubbio mostrato i segni della loro sofferenza. La sostanza cerebrale e la pia-aracnoide non hanno sensibilità dolorifica e le cefalee dei tumori sono probabilmente dovute alla irritazione delle terminazioni del trigemino nella dura madre o nelle ossa del cranio prodotta dalla compressione. Non può quindi meravigliare che questo stato di irritabilità si propaghi fino alla periferia dando origine a veri fatti nevralgici. È noto che anche nei casi di tumore dopo la distruzione del quinto nervo per mezzo dell'estirpazione del ganglio di Gasser, la cefalea scompare in corrispondenza del lato operato.

Comportamento del liquido cerebro-spinale. Nel liquor fu notato un aumento dell'albumina con scarsissimi elementi figurati, cioè la caratteristica dissociazione albumino-citologica propria dei tumori cerebrali. Orbene nei casi controllati nella letteratura il liquido cerebro-spinale nei portatori di cisti da echinococco cerebrale non ha rivelato alterazioni notevoli. Secondo una statistica di Ayer si trova in generale un aumento della pressione del liquor con tenore di albumina normale e numero di cellule pure normali; solo la curva dell'oro colloidale avrebbe spesso un aspetto patologico. Per spiegare allora il nostro raro reperto di iperalbuminosi possiamo pensare che la localizzazione meningea della cisti abbia potuto portare ad una irritazione localizzata dalle meningi con scarsa diapedesi leucocitaria a differenza dei veri e propri processi infiammatori che si estendono su tutta la superficie del cervello e si accompagnano ad una vasta alterazione della sierosa e ad una intensa proliferazione cellulare.

Ricordando, per concludere, che una sindrome così vasta e grave abbia potuto scomparire come per incanto in pochi giorni, ci dimostra ancora una volta la grande adattabilità del tessuto nervoso alle azioni meccaniche, e la sua straordinaria resistenza alla disgregazione, e ci rammenta il classico espe-

rimento di Oppenheim che introducendo attraverso una breccia praticata in corrispondenza della zona del Broca un tampone, provocava la comparsa di una afasia che scompariva colla rimozione del tampone.

RIASSUNTO.

Si illustra un caso di cisti da echinococco endocranico parietale extrameningeo con importanti sintomi sensitivi e motori completamente scomparsi dopo l'asportazione della cisti.

Discutendo la patogenesi di questa sindrome da compressione si passano in rassegna le varie dottrine sulla funzione del lobo parietale.

S. Severino Marche, 10 settembre 1931.

BIBLIOGRAFIA.

R. Bing. *Topische Gehirn Diagnostik*. Dal Trattato del Kraus e Brugsch.
Ayer. *Cerebrospinal fluid in brain tumors*. Journ. of the Am. Med. Ass., n. 19, p. 1521.
Déjérine. *Sémiologie du syst. nerveux*
I. G. Dusser de Barenne, *Exper. Untersuchungen über die Localisation des sensiblen Rindengebietes im Grosshirn des Affen*. Deut. Zeit. f. Nervenheilkunde, Bd. 83, 1925.
Eichhorst. *Ueber multiple Gehirn-Echinokken*. Deut Arch. f. inn. Med., Bd. 106, 1912.
Fumarola. *Diagnostica delle malattie del sistema nervoso*.
Foster. *Hirngeschwulste*. Dal Trattato del Kraus e Brugsch
Goldstein. *Das spez. Phys. des Zentr. Nerv. Syst.* Handbuch des Norm. u. Path. Phys., v. Bethe u. Bergmann, pag. 805.
R. Henneberg. *Die Tierische Parasiten des Centr. Nerv. Syst.* Dal Trattato del Kraus e Brugsch.
Lustig. *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*.
Luciani. *Fisiologia dell'uomo*.
Laszlo Edith. *Ein Beitrag zu Röntgendiagnostik raumbeengender. Processe in der Schädelkapsel*. Congr. C. B. f. d. ges. Inn. Med., Bd. 57, p. 557
Knapp. *Echinococcus des linken Schläfenlappens*. Deut. Zeit. f. Nervenheilkunde, 1918, Bd. LX.
Mingazzini. *Anatomia clinica dei centri nervosi*.
Monakow. Gehirnpathologie, 1905, 2 Aufl.
Oppenheim. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*.
Sherrington. *Exper. Researches on sensory localisation in the cerebral cortex*. Quart. Journ. of exp. Phys., 1916, IX.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* **POLICLINICO** *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1932 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XXXIX Roma, 1° Marzo 1932 - X Num. 3

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma

Direttore: Prof. C. Frugoni.

Ancora sui rapporti fra tessuto reticolato e fibrosi del polmone in collasso pneumotoracico.

Dott. E. Antoniazzi, assistente vol. (1).

In uno studio precedente sul comportamento del tessuto reticolato (T. R.) del polmone in collasso, abbiamo potuto mettere in rilievo numerosi fatti degni di interesse per i quali sopratutto veniva chiarita nel suo intimo meccanismo la genesi della fibrosi a cui va soggetto il polmone collabito. Secondo quanto riferivamo il T. R. costituisce la sorgente principale e talora unica della neoformazione connettiva poichè è da questo tessuto che per successive modificazioni si originano per la maggior parte i tralci e gli ammassi fibrosi che troviamo in definitiva nei polmoni da lungo sottoposti a pnx artificiale. Il processo di metamorfosi potè da noi essere seguito si può dire passo passo, un po' perchè nei casi in istudio trattavasi di pazienti in trattamento da tempo più o meno lungo, un po' perchè le graduali trasformazioni si possono seguire anche in uno stesso polmone allorchè si proceda dalla periferia al centro dei focolai di sclerosi, dai punti meno retratti a quelli più retratti. Per sommi capi le cose si svolgono così: le fibrille argentofile che normalmente formano nella parete alveolare un elegante disegno a rete fra le maglie della quale si impigliano cellule, vasi sanguigni e fibre elastiche, per azione della compressione gradualmente si modificano, ogni

(1) Le ricerche esposte nel presente lavoro furono eseguite nell'anno 1930-31 nella Clinica Medica di Padova.

fibrilla cioè tende un po' alla volta ad acquistare una certa indipendenza assumendo una disposizione longitudinale parallelamente al setto, circoscrivendo maglie sempre più irregolari finchè non si arriva a vedere anzichè una rete, un insieme di fibrille quasi parallele, rettilinee o leggermente ondulate.

A mano a mano che tali modificazioni si istituiscono le singole fibrille si modificano profondamente anche nella loro intima struttura: esse cioè si fanno varicose e spesse, si allargano, si sfibrillano e così si trasformano in bande grossolane dell'aspetto di una comune fibra collagena: come queste infatti un po' alla volta perdono la proprietà di lasciarsi impregnare dai sali d'argento per acquistare affinità sempre più nette verso i coloranti elettivi del connettivo. Il passaggio in ogni modo è graduale talchè anche in zone ove la sclerosi domina distruggendo interamente la struttura polmonare, è possibile per lo più seguire tutti questi cambiamenti e vedere che non si tratta già di neoformazione connettivale ma di esclusiva o prevalente metamorfosi del T. R. preesistente. Che ciò sia lo dimostrano specialmente le zone di transizione nelle quali si vede ancora l'architettura alveolare i cui setti addossati contengono per es. ad un estremo il reticolo pressochè normale che si continua verso l'altro capo direttamente in fibre che per disposizione morfologica e colorabilità si possono ritenere evidentemente collagene.

Lo studio accurato inoltre della casistica nostra ci permise di fare altre constatazioni secondo le quali era dato di concludere che per giungere alla metamorfosi collagena definitiva, il T. R. si comportava in due modi diversi in funzione o dell'azione sclerogena dei veleni batterici o verosimilmente del grado di compressione esercitata sul polmone dal gas o dal liquido esistente in pleura: in quest'ultimo caso nel pnx ipotensivo si avrebbe all'inizio un'iperplasia del reticolo a cui seguirebbe in secondo tempo la trasformazione fibrosa, mentre allorchè la compressione vada a schiacciare il polmone al punto da diminuirne il contenuto sanguigno il T. R. si modificherebbe *ab initio* senza precedente reazione iperplastica. Abbiamo creduto di attribuire questo duplice comportamento non tanto alla diversa intensità dello schiacciamento in sè considerato, quanto alle condizioni circolatorie del polmone diverse in un caso dall'altro.

Accanto all'elemento fibrillare stromatico, l'elemento cellulare istiocitario d'altra parte non rimarrebbe indifferente in questo lavorio, poichè lo vedemmo reagire in più o in meno parallelamente all'atteggiamento assunto dal reticolo. Secondo queste constatazioni quindi tutto il sistema reticoloistiocitario si modifica e reagisce nel collasso polmonare, non soltanto quindi l'elemento cellulare come recenti ricerche dimostrarono in modo convincente.

Accanto ai fatti riferiti un'altra importante constatazione potemmo fare in uno dei nostri casi: vogliamo dire dell'avventizia reticolare dei capillari che analoghe modificazioni subiva a quelle del reticolo interstiziale; esse si traducevano in fatti di ispessimento. di maggiore colorabilità al Mallory e talora anche in una totale trasformazione fibrosa dell'intero involucro reticolare periendoteliale. Il fatto non sarebbe nuovo in patologia poichè fenomeni analoghi in altro campo constatarono Volterra e Favilli, esso ci prospettava invece l'importanza di questo fattore dato l'enorme sviluppo che la rete capillare ha nel parenchima polmonare.

Naturalmente nel rilevare i fatti riferiti non abbiamo dimenticato l'importanza dell'azione concomitante delle tossine tubercolari che di per sè possono dare un'impronta particolarmente fibrosa alla reazione polmonare; è comunemente noto infatti che anche senza il concorso del pnx l'infezione specifica può dar luogo a imponenti reazioni reticolo-istiocitarie evolventi in secondo tempo nella fibrosi e questo non deve essere dimenticato da chi si cimenti in questo campo, per non incorrere nell'errore, del resto già rimproverato ai primi che studiarono l'istopatologia del polmone in collasso, di interpretare come effetto della cura anche ciò che indubbiamente si sarebbe verificato all'infuori di qualunque intervento artificiale. Questo però non fu il caso nostro: la casistica da noi portata non può dar luogo ad equivoci in quel senso, ove si pensi che in un caso trattavasi di cancro del polmone ed in un altro le lesioni specifiche erano talmente lievi da potersi praticamente ritenere come un polmone sano. Di qui la conclusione da noi formulata che l'azione del pnx non si limita solo alle parti malate del polmone, ma che analoghe modificazioni, se pur meno manifeste e meno rapidamente, si instaurano anche in zone del tutto sane.

Di fronte a queste constatazioni pertanto si richiedeva da parte nostra la riprova sperimentale che realizzando le condizioni più disparate avrebbe potuto metterci in grado di riprodurre e interpretare le varie manifestazioni che ricorrono in pratica: questo abbiamo in parte realizzato in una seconda serie di ricerche dalle quali si potè concludere che anche negli animali sani il pnx a lungo mantenuto provoca, accanto ad una reazione istiocitaria già nota per studi precedenti, un evidente aumento del T. R. che si distribuisce a zone specialmente sotto la pleura, attorno ai vasi e ai bronchi e anche indipendentemente da questi. Ragioni fondate ci facevano supporre che tale iperplasia reticolo-istiocitaria rappresentasse la prima tappa di quella forma di sclerosi che ammettevamo verificarsi in campo di pnx con congestione polmonare: dell'altra modalità non ci fu possibile la riproduzione sperimentale dato che gli animali da noi usati non si prestavano a sopportare pressioni anche di poco superiori allo zero in ragione sopratutto della cedevolezza del loro mediastino.

Rimandiamo pertanto ai lavori precedenti per la visione dettagliata della bibliografia sull'argomento, dell'istologia normale del T. R. nel polmone, della tecnica usata per lo studio dei polmoni, ecc. Con la presente nota intendiamo di aggiungere nuova casistica umana al nostro primo lavoro su questo tema, che, pur raccogliendo quanto basta per deduzioni conclusive, illustrava in sostanza solamente tre casi. D'altra parte data la relativa rarità del materiale di questo genere crediamo utile portare noi stessi nuovo contributo e conferma su questa questione che oltre ad un interesse teorico ha indubbiamente come sempre interesse pratico.

La tecnica usata per lo studio istologico fu in tutto identica a quella altrove descritta e cioè furono esperiti tutti i metodi dell'impregnazione argentica, tutti i metodi per il connettivo, le colorazioni per le fibre elastiche, per la fibrina, e la solita ematossilina-eosina. Fissazione in formalina neutra 10 %. Del Bielschowsky abbiamo seguito l'utile modificazione del Beccari osmizzando le sezioni per 24 ore e prolungando il bagno nell'argento ammoniacale in stufa a 45°-50° fino a che non avessero assunto una colorazione marron rameico per il che sono di solito sufficienti 15-20 minuti o più.

Caso I. — B. E., a. 36, entra in Ospedale il 30-6-31. Nessun dato degno di rilievo nell'anamnesi famigliare e personale remota, fatta eccezione di una grave influenza patita nella pandemia del 1918 che lo costrinse a letto con febbre ed abbondante escreato rossiccio per oltre 30 giorni. Stette poi bene fino a 7 anni fa quando superò una polmonite durata 10 giorni e di cui si rimise presto e completamente. Nessun'altra malattia o disturbo fino a due anni fa allorchè specie al mattino cominciò a notare tosse con poco escreato mucopurulento che egli metteva in conto del tabacco di cui fu sempre strenuo fumatore; non tenne mai per questo il letto nè mai ebbe temperatura febbrile fino a 6 mesi prima dell'ingresso, quando un'altra forma influenzale lo costrinse a letto per pochi giorni: da allora cominciò a notare che il catarro aumentava e che il suo alito assumeva un cattivo odore; in breve comparve modica temperatura, il catarro si fece vieppiù abbondante, talchè veniva talora emesso a piena bocca, fetido, assumendo così i caratteri di quello della gangrena polmonare. Con questo giudizio diagnostico infatti il suo medico curante esperì invano a casa cure di Neo I. C. I. e di cinnacolo, finchè vista la negatività dei risultati gli consigliò il ricovero in Ospedale. L'obbiettività all'ingresso si restringeva a ben pochi dati; oltre l'alito fetido esistevano unicamente i segni di una infiltrazione al livello del lobo medio destro del diametro circa di 6-7 cm., ed una scarsa mobilità dei margini. Temperatura 37°,5; polso 104; respiro 26. Nulla a carico degli altri apparati e sistemi.

Viene subito iniziato il pnx a destra che, malgrado fosse rifornito ogni tre giorni con 350 cmc. di azoto in media, non raggiunse mai pressioni nettamente positive in pleura, aggirandosi in media fra i — 4 — 1 all'inizio e — 3 + 1 alla fine di ogni rifornimento. Il controllo radiografico eseguito due volte mostrò il lobo medio aderente alla parete, l'apice e la base invece compressi totalmente dal gas. La temperatura e le condizioni generali del paziente all'inizio sembravano confortare l'intervento intrapreso, ma l'obbiettività a carico del focolaio rimaneva immodificata mentre l'escreato non diminuiva affatto conservando il suo caratteristico fetore. Si arrivò così alla fine del mese consecutivo, allorchè un dolore intenso all'emitorace cavo, seguito da intensa dispnea con cianosi, tachicardia, ecc. ci avvertì che il focolaio gangrenoso si era fatto strada verso la superficie perforandosi in pleura: vani furono i tentativi di detendere il pnx a valvola che si era costituito: in capo a due giorni circa si ebbe l'exitus.

Autopsia. — L'apertura del torace mostra che il cavo pleurico destro è disteso sotto pressione da gas fetido e da abbondante liquame purulento: questo ricopre in gran parte il polmone che è schiacciato medialmente e posteriormente contro la doccia costo-vertebrale; l'organo è alquanto impicciolito, di consistenza carnosa all'apice e alla base, ed è ricoperto da una spessa corteccia pleurica. A metà altezza del margine posteriore esiste un piccolo foro che immette in una cavità anfrattuosa dalla quale fuoriesce un liquame sanioso fetidissimo. Alla sezione si può constatare che nel lobo medio sono scavate due grosse caverne in cui sfociano anche altre più piccole circostanti. I lobi inferiore e superiore non sono intaccati dal processo gangrenoso e sono quasi del tutto inaereati, carnosi, di colore grigiastro sporco, quasi esangui. La pleura parietale come la viscerale di questo lato è alquanto ispessita mentre dal lato sinistro sia la pleura che il polmone sono normali. Nel sacco pericardico lacinie di recente formazione tengono lassamente adesi i due foglietti. Nulla a carico degli altri visceri.

Esame istologico. — I frammenti dei vari lobi prelevati alla superficie e in profondità non mostrano che differenze di grado nelle modificazioni strutturali, che fra tutti i campioni sono più evidenti in quelli prelevati alla superficie. L'architettura del tessuto è in massima parte conservata malgrado esista un notevole schiacciamento degli alveoli il cui lume è occupato in gran parte da grandi cellule poligonali a protoplasma leggermente basofilo, per lo più vacuoloso, con nucleo tondeggiante a cromatina sottile: molti di questi elementi contengono granuli di pigmento mentre altri si allungano a fibrocita a testimoniare che almeno per la maggior parte non si tratta di epiteli comuni, ma di cellule di origine mesenchimale. I sette alveolari sono in genere ispessiti, ma questo carattere è specialmente evidente in zone non bene circoscritte ove essi sono più che quadruplicati di spessore: ciò avviene a scapito della capacità dei lumi alveolari che riducendosi in tal guisa finiscono in alcune zone per scomparire del tutto cedendo il posto ad un tessuto giovane ricco di elementi di tipo istiocitario assai simili per i caratteri del nucleo e del protoplasma a quelli descritti entro gli alveoli. Tale attività proliferativa è evidente anche attorno ai vasi di piccolo e medio calibro che in tal modo si vedono circondati da veri manicotti di cellule aventi i caratteri descritti. I ca-

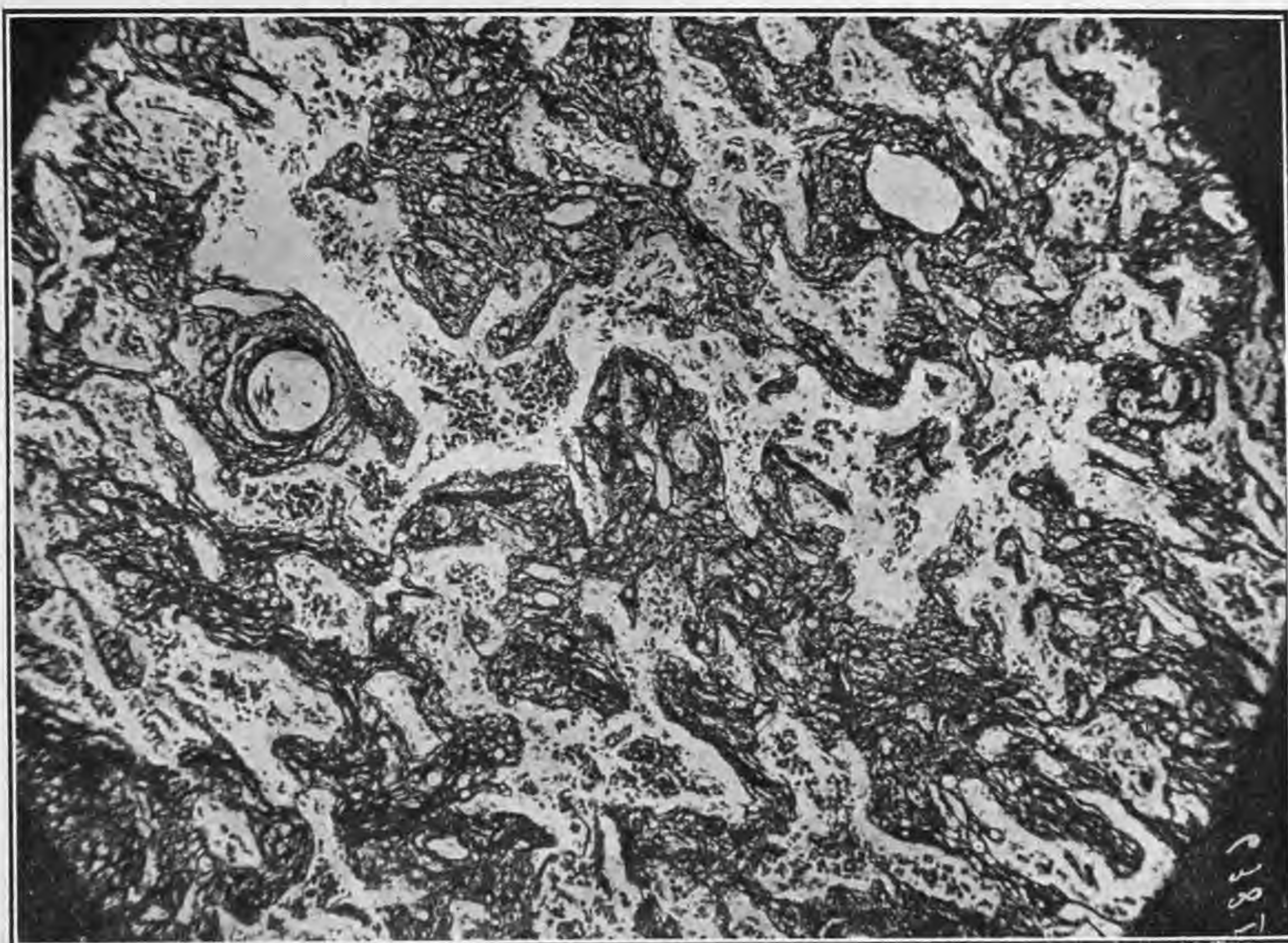



FIG. 1. — Zona superficiale del polmone destro, lobo inferiore. Si vede l'enorme ispessimento dei setti alveolari completamente irretiti dal T. R. proliferante e in via di subire la metamorfosi collagena. Attorno ad una piccola arteria e ad una piccola vena esiste un cospicuo manicotto reticolo-istiocitario. (Coloraz. Bielschowsky-Beccari-Saffranina, Micr. Zeiss, obb. 3; ocul. 3 ×).

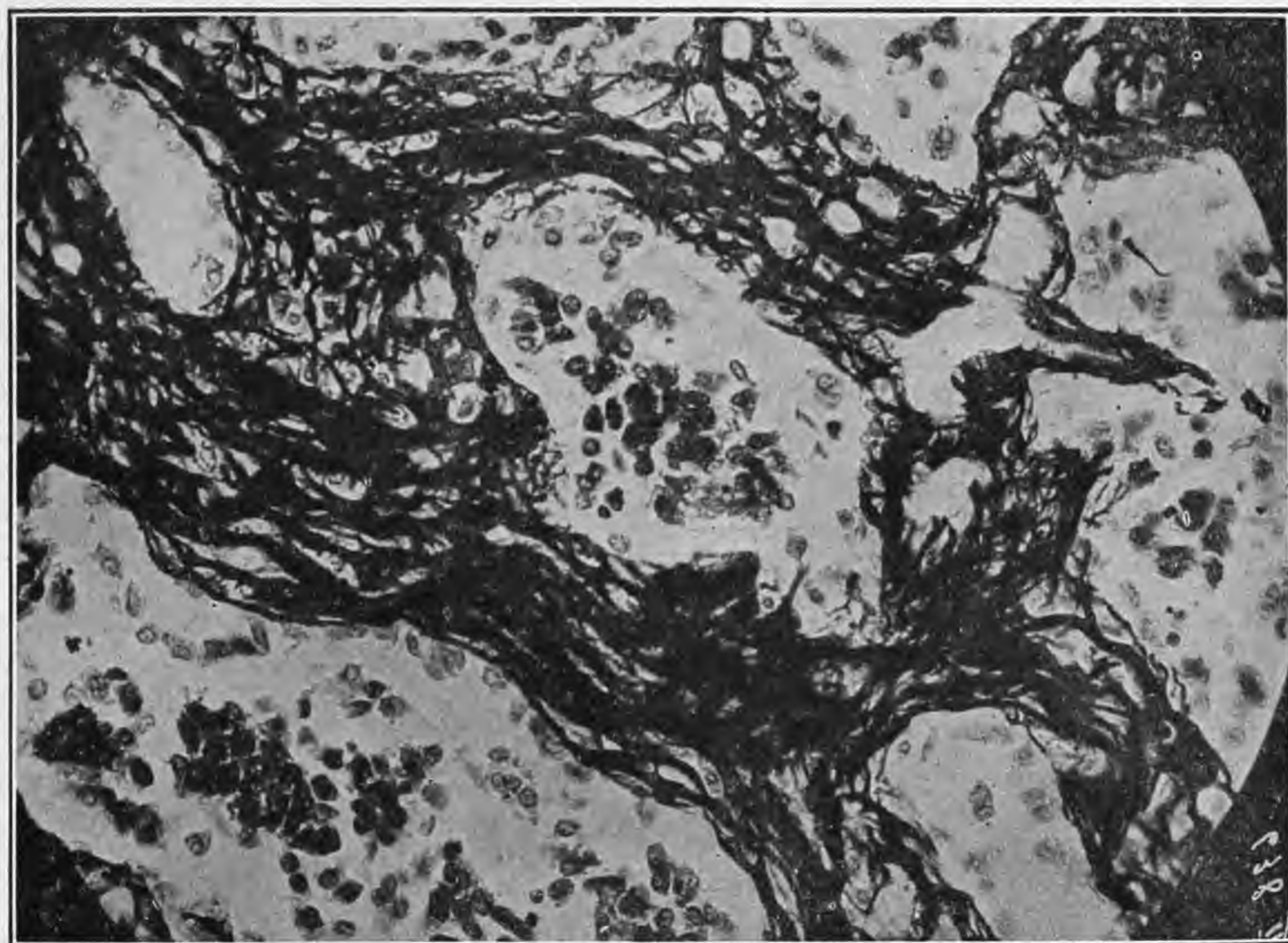



FIG. 2. — Particolare della figura precedente che riproduce un alveolo con pareti enormemente ispessite per proliferazione reticolo-istiocitaria. Nei vari punti sono visibili le varie fasi della metamorfosi collagena del reticolo che specie nella parete inferiore assume la disposizione fascicolare del connettivo adulto non più argentofilo. (Color.: Del Rio Hortega-Volterra, Saffranina, Micr. Zeiss, obb. 6; ocul. 3 ×).

pillari sono per la maggior parte beanti pieni di sangue, ma in complesso non sono ectasici e non si ha l'impressione di congestione.

Il tessuto reticolare del lobo inferiore. — Meglio di qualunque descrizione vale forse l'osservazione delle microfotografie riportate (v. fig. 1, 2, 3), dalle quali risultano patenti nella loro imponenza le modificazioni riscontrate a carico delle fibre argentofile: si tratta fondamentalmente di fatti proliferativi ed evolutivi per cui da una semplice iperplasia iniziale si passa per trasformazioni graduali alla metamorfosi collagena del T. R. Nei preparati all'argento e in quelli per il connettivo ci si può rendere un conto esatto del significato e della natura degli elementi a spese dei quali si svolge la proliferazione che porta all'ispessimento dei setti interalveolari e alla costituzione dei manicotti perivascolari anzi descritti: nei primi infatti si vedono che queste formazioni sono irretite da maglie eleganti di fibre argentofile ognuna delle quali racchiude una o due cellule di tipo istiocitario. Le fibre del reticolo giovane sono esili, leggermente ondulate e circoscrivono maglie regolari, ma a misura che ci si avvicina alle zone più

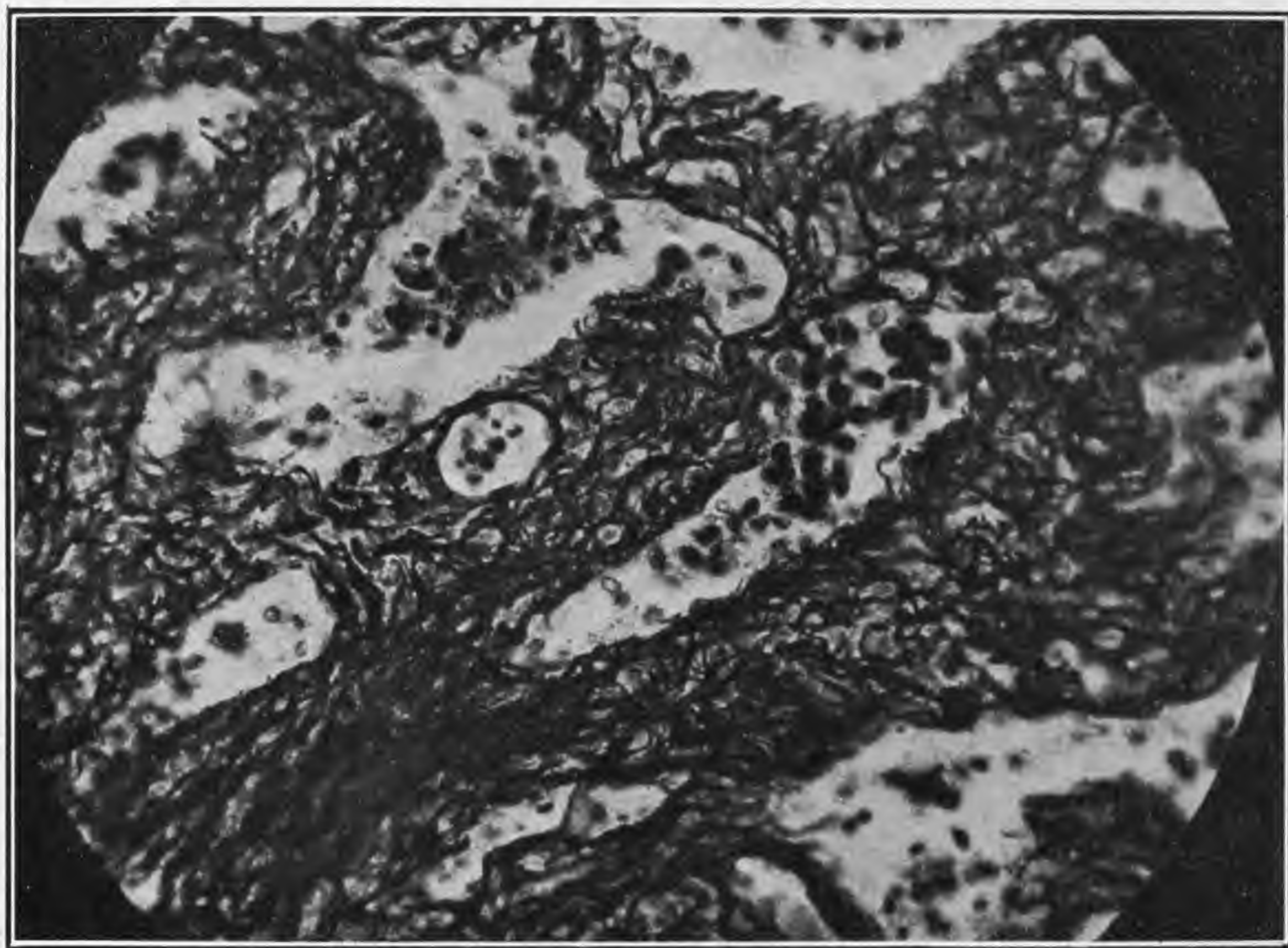



Fig. 3. — Lobo superiore, profondità. L'enorme ispessimento dei setti giunge quasi ad occludere i lumi alveolari; le fibre del reticolo si dispongono longitudinalmente nei setti, quasi indipendenti l'una dall'altra, e molte di esse hanno già perso l'affinità per i sali d'argento. (Coloraz.: Bielschowsky-Beccari e Saffranina, Micr. Zeiss, obb. 5; ocul. 3 ×).

vecchie esse si modificano, diventano meno ondulate, più rigide, si ispessiscono, si fanno talora varicose e, gradualmente slargandosi e sfibrillandosi, si trasformano o si continuano in bande grossolane di fibre nettamente collagene disposte longitudinalmente nel setto. A questo punto esse perdono ogni affinità per i sali d'argento per colorarsi invece elettivamente col Mallory o col V. Gieson. Mentre le prime infatti spiccano intensamente nere perchè impregnate dall'argento ridotto, le ultime sono bleu o marrone a seconda che si sia usato il Bielschowsky o l'Achucarro: tra le une e le altre tutti i gradi di passaggio a testimoniare la derivazione sicura delle seconde dalle prime. Tutto ciò è patentemente visibile nella figura 2 che riproduce un alveolo a pareti enormemente ispessite in cui si possono cogliere quasi tutti questi stadi della proliferazione e della collagenizzazione del reticolo abbenchè senza policromia manchi il risalto che può dare la differenziazione dei colori. Oltrechè nei setti, come dicemmo, uguali fatti si verificano attorno ai vasi sanguigni piccoli e medi in cui le modificazioni evolutive degli elementi reticolo-istiocitari proliferati si vedono andando dalle parti più esterne verso il lume del vaso.

Tutto ciò trova piena conferma nel quadro offerto dai preparati allestiti col Mallory-Vannucci, che oltre a mettere in evidenza quasi tutto il reticolo ci dà al solito una visione più netta dei rapporti esistenti tra questo e gli elementi cellulari in esso raccolti: si vedono così spiccare nello spessore dei setti e ovunque fibre disposte a rete intensamente colorate dal bleu di anilina che, ove più avanzato è il processo evolutivo, diventano grossolane, si colorano ancor più intensamente e si dispongono con l'orientamento delle ordinarie fibre collagene. Fra le maglie di questa rete si adagiano singolarmente o abbinate cellule con nucleo a fine disegno cromatinico con protoplasma più o meno ampio, ma di solito abbondante, per lo più tondeggianti e talora allungate o fusiformi. L'avventizia dei capillari assume pure più intensamente della norma il bleu del Mallory e talora è evidentemente ispessita; difficile è però dire in questi preparati se ciò dipenda da reali modificazioni dell'avventizia reticolare o da accollamento di fibre vicine. Dal confronto con i preparati all'argento questa seconda ipotesi sembra più verosimile.

Tutti questi fatti sono assai meno appariscenti nei pezzi di polmone prelevati profondamente, lontano dalla pleura, ove tutto si svolge attorno ai vasi creando attorno a questi i manicotti di proliferazione reticolo-istiocitaria già altrove notati.

Al lobo superiore le modificazioni strutturali sono pressochè identiche ma più spiccate e sopratutto risalta qui quella particolare tendenza del reticolo a disporsi in fibre parallele lungo i setti alveolari il che, come dicevamo, prelude alla collagenizzazione definitiva.

Nel polmone sinistro si nota congestione e qua e là zone di edema mentre il reticolo appare perfettamente normale per sviluppo, struttura e colorabilità.

Interpretazione.

Lo studio istologico del polmone collassato ci ha fatto vedere come fatto fondamentale un'iperplasia diffusa di tutti i componenti del sistema reticolo-istiocitario, le cellule da un lato e il reticolo dall'altro; entrambi di pari passo proliferando danno origine ad un cospicuo ispessimento dei setti alveolari che progressivamente aumentando arrivano talora ad occludere completamente i lumi alveolari: si giunge così alla formazione di zone in cui la normale architettura alveolare è completamente sostituita da un tessuto giovane in cui reticolo e cellule hanno la medesima struttura di quella del parenchima aereato vicino. Ma l'evoluzione dei fatti non si arresta qui, poichè ove il processo è più antico si vede che le fibre argentofile gradualmente si trasformano in fibre collagene mentre le cellule interposte scompaiono o si affusano a guisa di fibrociti. La connettivazione quindi non trae la sua origine dai normali depositi di connettivo esistenti, come si riteneva, sotto la pleura, attorno ai vasi e ai bronchi, ma per un complicato processo di metamorfosi del T. R. sia di quello preesistente sia di quello neoformato.

Difficile è però dire nel caso in questione quanta parte spetti nel determinismo della reazione iperplastica all'azione meccanica del collasso e quanto a quella dell'infezione in atto. Nel lavoro precedente potemmo affermare, e ricerche sperimentali in seguito confermarono, che il semplice collasso polmonare, quando non sia tale da schiacciare eccessivamente il parenchima, può condurre alla fibrosi attraverso una prima fase di iperplasia; fin da allora però facemmo osservare che nel polmone malato non bisogna dimenticare l'importanza che in tutto ciò può avere l'azione concomitante dei veleni batterici che notoriamente possono da soli creare una simile condizione di cose: tanto più giustificato quindi torna in questo caso tale richiamo dal momento che è difficile ammettere che tanta conseguenza di fatti si sia verificata dopo soli 60 giorni di trattamento pneumotoracico. Se la constatazione che pressochè identiche le modificazioni si trovano anche a distanza

notevole dal focolaio gangrenoso ci spingerebbe a dar maggior peso all'azione del collasso, tuttavia abbiamo l'impressione che in realtà in questo caso molto sia da ascrivere anche all'azione dei veleni sprigionati dal focolaio gangrenoso. In ogni modo, qualunque di questi due sia il fattore prevalente, resta tuttavia dimostrato il fatto che a base dei processi di connettivazione del polmone sta il T. R. che ovunque sparso nell'organo costituisce insieme alle cellule ad esso connesse la fonte potenziale dei fatti di difesa e di riparazione.

Il caso riferito indubbiamente è degno di grande interesse anzitutto perchè in linea generale ci dà modo di constatare quanto importanti siano le modificazioni strutturali che si possono istituire nel polmone collabito, in secondo luogo perchè esso ci fa vedere come anche nella gangrena polmonare l'applicazione del metodo di Forlanini trovi piena giustificazione attraverso l'attivazione di quei processi riparatori con i quali già normalmente l'organo si difende dalla flogosi dilagante.

Caso II. — N. Maria, di anni 16, entra il 6-4-1930, muore l'11-5-1931. Abbondante tara specifica in famiglia. Fu ancora degente per 6 mesi con deperimento, tosse, febbre e catarro con abbondanti b. di Koch. L'obbiettività dava allora i segni di un'infiltrazione di tipo broncopneumonico esteso a quasi tutto il lobo superiore sinistro con segni acustici di escavazione alla sottoclaveare, mentre a destra si notava pure l'infiltrazione dello stesso tipo, ma più circoscritta all'apice. Le cure generali e il riposo permisero di dimettere la paz. dopo 6 mesi di degenza in discrete condizioni generali, sfebbrata, con scarso catarro. Rientra il 6-4-1930, a distanza di oltre due anni, presentando nuovamente forte deperimento, temperatura febbrile, tosse e catarro muco-purulento. Obbiettivamente si riscontra forte denutrizione, torace piccolo e asimmetrico, con spalla sinistra più bassa della destra e ipotrofia dei cingoli scapolari. Il suono di percussione a sinistra è alquanto smorzato nella metà superiore rischiarandosi progressivamente verso la base che del resto è abbastanza mobile; a destra pure suono smorzato in alto, posteriormente e anteriormente. Nelle zone di ipofonesi il F V T è aumentato. All'ascoltazione a sinistra, lobo superiore posteriormente, respiro soffiante con rinforzo della voce ascoltata posteriormente, anteriormente rantoli e rumori cavitari alla sottoclaveare; nel resto dell'ambito rumori secchi invariabili sotto i colpi di tosse. Uguale reperto a destra nelle zone di ipofonesi, fatta eccezione però dei rumori cavitari.

Il controllo radiografico subito istituito fa vedere l'apice sinistro opaco e quasi tutto il polmone di questo lato infiltrato da numerose ombre di varia grandezza a margini sfumati e confluenti; a destra l'apice è velatissimo mentre alla sottoclaveare esiste una lieve marezzatura di ombre di cui una nella regione parailare, grande come un soldo e con un centro molto denso. Emidiaframma sinistro mobile normalmente, poco il destro.

Nulla all'esame degli altri apparati e sistemi, nulla all'esame delle urine e del sangue; b. di Koch nell'escreato + + + +.

Con questi dati si inizia il 6-5-1930 il pnx a sinistra che per i primi tre mesi viene rifornito ogni 5-7 giorni ed è ben tollerato dal paziente. Malgrado ciò le condizioni generali cominciano a decadere sopratutto per un accentuarsi dei fatti riscontrati a destra: per questo si tenta un pnx anche da questo lato; ma dopo due mesi esso deve essere abbandonato perchè tenaci aderenze limitano la quantità di gas introducibile a 80-100 cc. raggiungendo rapidamente pressioni positive. A sinistra intanto il pnx viene regolarmente rifornito, le condizioni dell'ammalata riprendono in seguito discretamente, la febbre continua ma modica, la tosse e l'escreato si mantengono nei limiti consueti. Così continua senza variazioni degne di rilievo per circa 9 mesi trascorsi i quali inizia la parabola discendente con peggioramento delle condizioni generali, aumento della febbre, della tosse e del catarro: a questo corrispondeva l'obbiettività che segnalava l'estendersi dei fatti umidi sia a destra che a sinistra. Le condizioni si aggravano, sempre più, la febbre si eleva sui 38°, 38°,5 di tipo quasi remittente; l'a. si nutre pochissimo, subentra dispnea, subcianosi, ecc.; in queste condizioni infine si instaura una polmonite al lobo inferiore destro che nello spazio di 4 giorni travolge la paziente.

Autopsia — L'apertura del torace mette in evidenza l'esistenza di un ampio pnx a sinistra, il polmone di questo lato essendo ridotto al volume di poco più di un pugno, schiacciato contro il mediastino, rivestito da una spessa cotenna pleurica biancastra. L'apice aderisce tenacemente alla cupola pleurica e nelle manovre di scollamento si mette a nudo il fondo di una piccola caverna anfrattuosa confluente con altre più piccole esistenti nel lobo stesso. Il parenchima completamente inaereato ha consistenza carnosa, colorito grigiastro e, all'infuori delle caverne apicali descritte, è disseminato qua e là da un discreto numero di focolai di broncopolmonite caseosa. I bronchi ilari sono pervi e le linfoghiandole assai tumide e in buona parte caseose. A destra esiste una completa sinfisi pleurica; il polmone mostra verso l'apice una escavazione grande come una noce e nel resto dei lobi superiori e medio numerosi

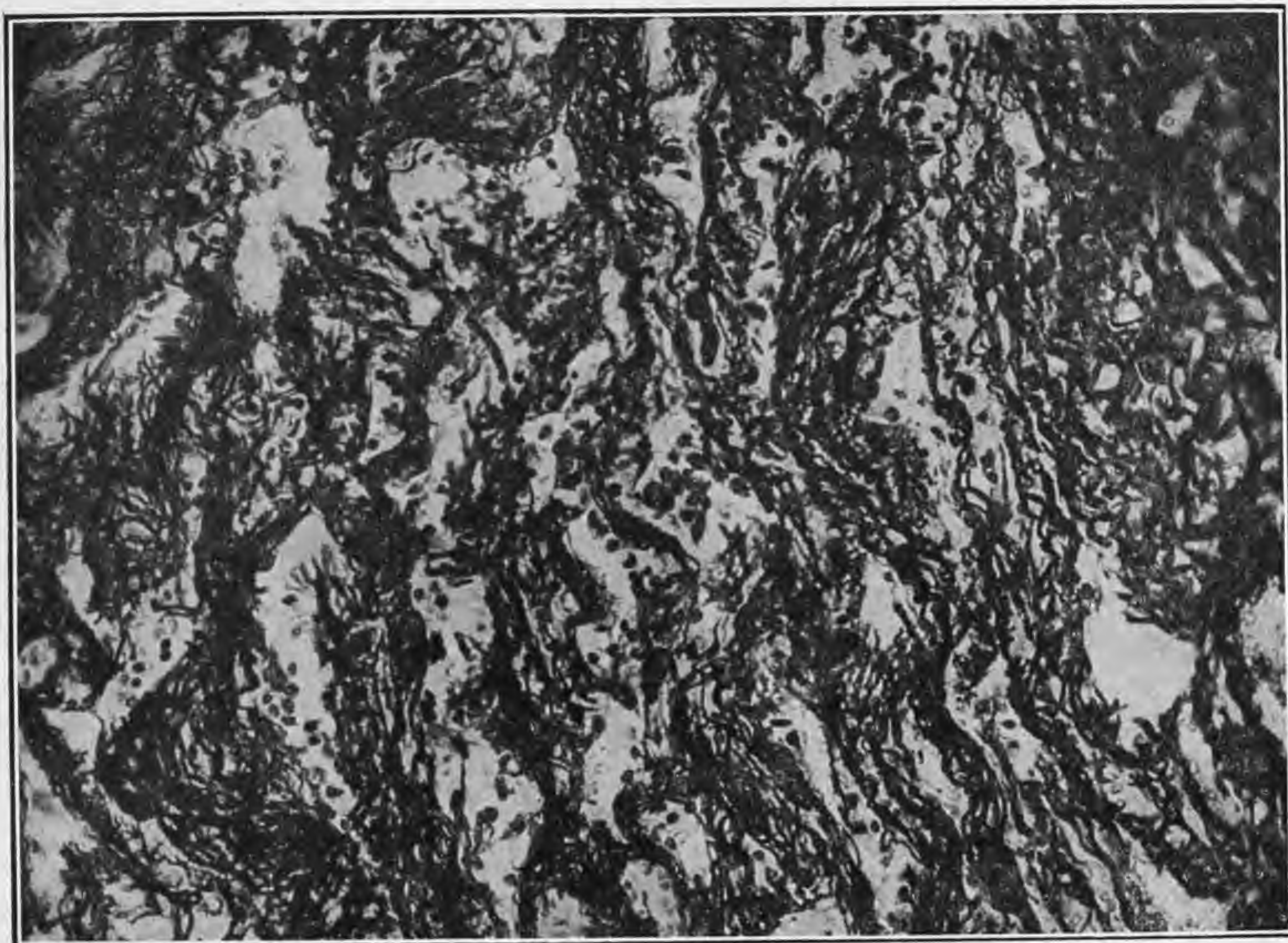



FIG. 4. — Lobo inferiore del polmone sinistro in profondità. Alveoli fortemente schiacciati, ridotti a sottili fessure, limitati da setti non ispessiti: in essi non esiste più traccia del disegno a maglia del T. R.; le fibre del reticolo sono ancora argentofile ma più grossolane, talora varicose e disposte parallelamente per lungo. (Coloraz.: Del Rio Hortega-Volterra, Micr. Zeiss, obb. 3; ocul. 3 ×).

focolai broncopneumonici caseosi misti a noduli di recente formazione. Il lobo inferiore è quasi in totalità epatizzato per polmonite franca al secondo stadio e non mostra evidenti formazioni specifiche.

Esame istologico. — La struttura alveolare del polmone sinistro, sia in profondità che in superficie, è ancora discretamente riconoscibile malgrado lo schiacciamento degli alveoli che specie sotto la pleura si presentano ridotti a sottili fessure: il riconoscimento di queste poi è difficoltato dalla presenza entro i lumi alveolari delle solite grandi cellule. I setti non sono ispessiti se non nei paraggi dei noduli specifici ove sono chiaramente proliferanti e ricchi di cellule di tipo istiocitario; tutto il parenchima è cosparso qua e là di focolai tubercolari di varie dimensioni e in fase varia di evoluzione fino alla caseosi avanzata e all'ulcerazione: essi offrono la solita struttura su cui non ci sembra necessario un richiamo speciale. La pleura è trasformata in una spessa cotenna di tessuto fibroso povero di cellule negli strati profondi, più ricco invece superficialmente. I bronchi e i grossi vasi sanguigni, schiacciati dalla compressione, sono circondati da spessi manicotti connettivali; i capillari dei setti alveolari sono per la maggior parte vuoti di sangue talchè si ha l'impressione di una notevole anemia.

In complesso quindi il quadro di una broncopolmonite specifica ulcero-caseosa ancora in evoluzione, in un polmone collassato e anemico.

Ma i fatti più interessanti si rilevano dallo studio dei preparati all'argento ammoniacale e da quelli per il connettivo, che al solito ci fanno vedere notevoli modificazioni a carico del T. R.: cominciando dai punti ove meno manifeste sono le alterazioni infatti, si vede che le fibre pur conservando la loro sottigliezza, il loro sviluppo, e la netta argentofilia hanno una chiara tendenza a dissolvere le maglie della rete in cui prima erano intrecciate per disporsi indipendentemente o quasi le une dalle altre, longitudinalmente e parallelamente ai setti alveolari. Questa disposizione, come già altrove dicemmo, è la prima manifestazione della metamorfosi collagena che gradualmente va svolgendosi, e tutto ciò è visibile anche in setti assottigliati o atrofici a testimoniare che non si tratta di fibre neoformate ma di reale mutazione del reticolo preesistente. Nei punti ove il processo è più avanzato e specie in vicinanza dei focolai specifici, le fibrille coi ca-

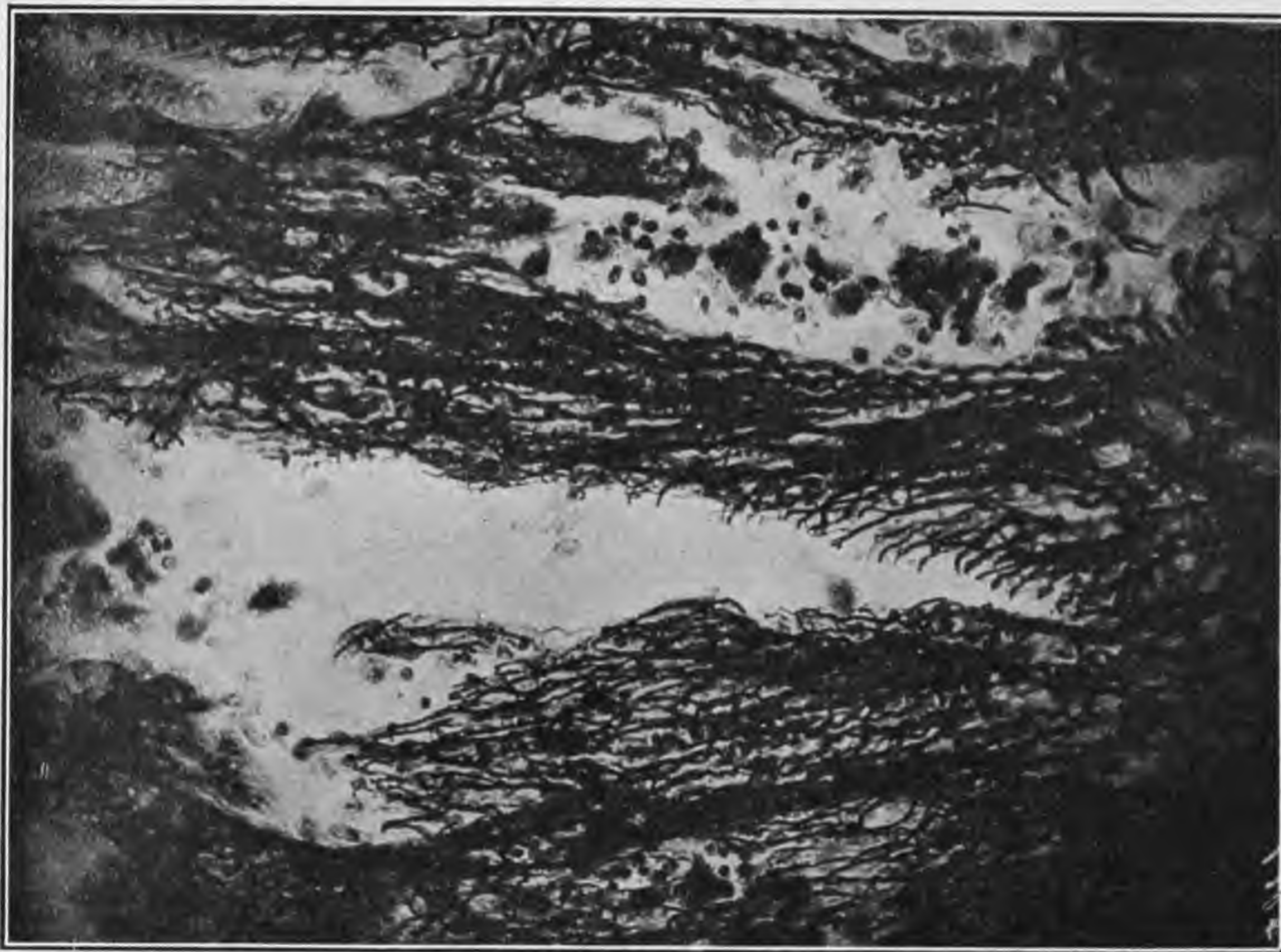



Fig. 5. — Lobo superiore del polmone sinistro, profondità. Spiegazione nel testo. (Colorazione: Bielschowsky-Beccari, Micr. Zeiss, obb. 5; ocul. 3 ×).

ratteri anzi descritti si fanno un po' varicose, si ingrossano, perdono del tutto la loro ondulazione, perdono l'affinità per i sali d'argento e direttamente si continuano in fibre collagene vere e proprie; tutto ciò è evidente a zone un po' ovunque, ma, mentre a ridosso dei noduli tubercolari si arriva fino alla completa trasformazione collagena, lontano da questi il processo si limita alle fasi iniziali o di passaggio, come è chiaramente riprodotto nella figura 4; riproduce questa un tratto di parenchima discosto dalla pleura in cui si vedono i setti alveolari accostati l'uno all'altro e i lumi ridotti a strette ed irregolari fessure; qui il reticolo, lungi dal riprodurre l'elegante maglia quale si vede normalmente, assume quella disposizione per cui si può senz'altro dire che la prima fase della trasformazione è già avvenuta. A differenza del caso precedente non si hanno qui fenomeni di iperplasia se non in tutta vicinanza dei focolai specifici: lontano da questi tutto si svolge a carico del tessuto preesistente.

Ma l'interpretazione del quadro istologico non è ovunque così univoca e schematica, poichè in alcuni punti si vedono setti alveolari alquanto ispessiti essere attraversati per tutta lunghezza da fibre argentofile un po' grossolane nettamente parallele e indipendenti fra di loro: si direbbero a prima vista fibre del reticolo preesistente o neoformate in via di assumere quel particolare orientamento che arieggia alla trasformazione collagena solita; ma così non è, verosimilmente: a parte l'eccessiva regolarità e indipen-

denza nella disposizione di queste fibre (vedi fig. 5), contro tale ipotesi sta il fatto che esse andando da un lato all'altro si assottigliano insensibilmente e terminano con estremi liberi, mentre dal lato opposto si vedono nascere da un ammasso di giovane tessuto di granulazione. Si tratta evidentemente di germogli di giovani fibre precollagene, ancora argentofile quindi, che partendo da un focolaio unico di neoformazione si infiltrano nei setti circostanti dando il quadro chiaramente riprodotto nella figura 5.

Quanto abbiamo sin qui descritto trova piena conferma nei peparati allestiti con i vari metodi per il connettivo, con i quali assai meglio che con i primi sono visibili i rapporti fra fibre e cellule, fra fibre e capillari sanguigni. Quanto alle cellule, analogamente alle fibre cui sono annesse, non si vedono aumentare altro che in vicinanza dei focolai specifici e questo pure a testimoniare che distante dai noduli tubercolari tutto ciò che è connettivo collagene trae la sua origine da trasformazione di tessuto già esistente. Quanto ai capillari, come già dicemmo, sono in gran parte vuoti di sangue e come nel caso precedente anche in questi non si vedono fatti evidenti di collagenizzazione a carico della loro avventizia: è solo in vicinanza di infiltrati tubercolari che il tubo endoteliale si vede doppiato all'esterno da una listerella più spessa e più intensamente colorata in bleu dal Mallory: segno evidente che più che non l'azione del collasso agisce in questi punti quella dei veleni specifici.

Interpretazione.

Non crediamo necessario di spendere parole per dimostrare il significato e l'entità delle modificazioni strutturali riscontrate anche in questo caso a carico del T. R.: come in quello precedente esse dimostrano essere appunto il T. R. la sorgente principale dei processi di connettivazione del polmone in collasso.

Ma un altro fatto invece dobbiamo qui cercare di spiegare: dallo studio dei preparati abbiamo visto il T. R. in vicinanza dei focolai specifici presentare notevole aumento, mentre lontano da questi le modificazioni svolgersi a carico unicamente di fibre preesistenti in setti alveolari se mai assottigliati, e tutto ciò avvenire in parenchima uniformemente poco irrorato dal circolo sanguigno. Ora, nei lavori precedenti abbiamo creduto di poter affermare che ove domina congestione, come nel pnx ipotensivo, si giunge alla sclerosi attraverso una fase iniziale di iperplasia, mentre che nelle condizioni opposte la sclerosi si instaura senz'altro per metamorfosi collagena del reticolo preesistente, senza cioè fatti di iperplasia iniziale. Come spiegare quindi nel caso che trattiamo l'esistenza contemporanea di queste due modalità di reazione, data l'uniformità delle condizioni del circolo? La cosa verosimilmente è spiegata dal fatto che vicino ai noduli specifici agiscono contemporaneamente l'azione iperplastico-sclerogena delle tossine tubercolari e quella del collasso, mentre lontano da essi tutto è affidato al solo intervento di quest'ultimo che, accompagnandosi in questo caso ad ischemia, conduce alla collagenizzazione del reticolo senza passare per la fase dell'iperplasia.

Si vede da questo come entrambi i fattori, infezione e collasso, siano in giuoco nel determinismo della reazione fibrosa, difficile essendo poter precisare nel singolo caso a quale dei due spetti maggiore importanza. Non crediamo d'altronde di ritornare sui concetti già svolti nel lavoro precedente a proposito del modo diverso di reagire del S. R. I. del polmone a seconda che il collasso si accompagni a congestione o a diminuzione dell'irrorazione sanguigna: nel ribattere questi concetti qui vogliamo semplicemente aggiungere che non sempre tale schematismo si addice, poichè, come nel caso presente, il fattore infezione concomitante può assumere un giuoco preponderante rispetto al fattore meccanico e modificare talora fortemente il quadro istologico che ci aspetteremmo qualora solo di quest'ultimo tenessimo conto.

CASO III. — G. Natale, a. 23, entra in Ospedale il 24-4-31. Muore il 24-7-31.

Una sorella morì di tbc. Il paziente da bimbo ebbe polmonite, poi nessuna malattia degna di nota fino al 1929 allorchè fu colto da un dolore alla base polmonare sinistra con febbre e tosse e scadimento delle condizioni generali: venne per questo esonerato dal servizio militare e inviato in un sanatorio ove come dati positivi venne riscontrata a sinistra un'ipofonesi al 3° superiore sfumante verso il basso e assai più netta verso l'apice; nelle zone di ipofonesi respiro scarso e bronchializzato; immobile la base di questo lato. A destra pure ipofonesi apicale e quivi respiro aspro e soffiante. Questi dati semeiologici vengono confermati da un primo esame radiografico che dà l'emitorace sinistro occupato nella metà superiore da una marezzatura intensa di ombre a contorni sfumati e dimostra l'esistenza in corrispondenza della sottoclaveare destra di due immagini cavitarie a contorni netti grandi circa come un mandarino; la base è quasi normal-

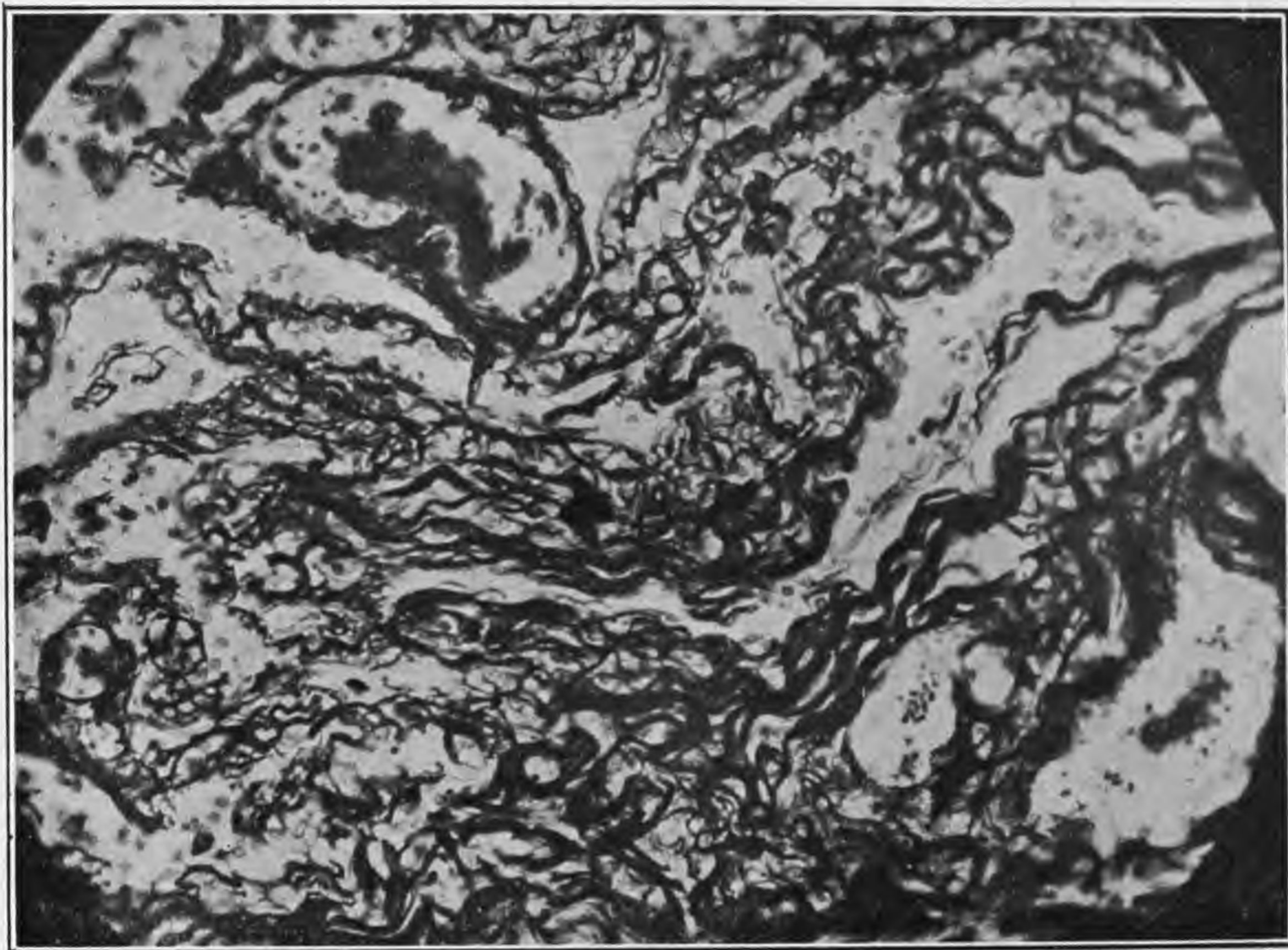



FIG. 6. — Zona sottopleurica del polmone sinistro, lobo inferiore. Sono visibili nei setti addossati le graduali modificazioni del reticolo che sottile, argentofilo, disposto a maglia superiormente, si fa grossolano, fascicolare, non più argentofilo inferiormente. (Coloraz.: Del Lio Hortega-Volterra, Micr. Zeiss, obb. 6; ocul. 3 ×).

mente luminosa; l'emidiaframma corrispondente è poco mobile. L'emitorace destro è diffusamente velato con calcificazioni sparse e solo alla sottoclaveare esiste una zona di ipoluminosità più marcata.

Numerosi bacilli di Koch nell'escreato; albumina e cilindri nelle orine.

Le cure generali e il riposo furono sufficienti a farlo migliorare rapidamente e notevolmente tanto che potè essere dimesso in capo a sei mesi di degenza. Ma non erano trascorse più di alcune settimane dacchè era in famiglia che venne colto da un'abbondante emoftoe a breve distanza dalla quale, febbricitante, si fece ricoverare. I dati fisici e radiografici riscontrati questa volta non differivano da quelli riscontrati al primo ricovero, ove si eccettui una modica diffusione verso il basso dell'infiltrazione broncopneumonica notata a sinistra. Numerosi b. di Koch nell'escreato; non più albumina nelle orine. In tali condizioni il 15-5-31 si inizia il pnx a sinistra introducendo 300 cc. di azoto: dopo pochi giorni però esso si complica con un versamento liquido il cui livello in breve raggiunge la VII costola sull'emiclaveare e la V dopo circa una ventina di giorni. Si estraggono allora 1500 cc. di liquido e si sostituiscono con 500 cc. di aria avendosi come pressione finale + 1, + 5. Il trattamento viene così per un po' di tempo sospeso e quindi si riprendono i rifornimenti malgrado la coesistenza del versamento li-

bero nel cavo. Dopo 40 giorni però le condizioni si aggravano, la temperatura aumenta, scoppiano i segni di una meningite e questa infatti lo conduce a morte dopo circa due mesi di trattamento pneumotoracico.

Esame istologico. — Sia nelle sezioni superficiali che profonde prelevate nei varii lobi del polmone compresso non è quasi più riconoscibile l'architettura alveolare: i setti sono quasi ovunque intimamente accollati talchè si ha l'impressione di un tessuto omogeneamente compatto e inaereato: esso è cosparso di numerosi focolai tubercolari di varie dimensioni per la maggior parte circoscritti in uno spesso guscio connettivale. I vasi sanguigni medi e piccoli e i capillari sono pieni di sangue e l'addensamento di questi ultimi è tale che in alcuni punti si ha l'impressione di trovarsi di fronte ad un tessuto angiomatoso costituito unicamente da capillari sanguigni strettamente ravvicinati senza quasi interposizione di elementi di altra natura. La pleura notevolmente ispessita e fibrosa è pure disseminata di noduli specifici.

Solo nei preparati all'argento risalta in tutta evidenza la reale struttura del tessuto, rendendosi con questo metodo nitidamente visibile la tipica trama reticolare dei singoli setti dissociabili con l'occhio l'uno dall'altro malgrado l'accostamento subito per la compressione.

Lontano dai focolai specifici il reticolo argentofilo del lobo inferiore non mostra notevoli modificazioni dalla normale struttura: esso non è aumentato e costituisce maglie regolari e sottili di cui buona parte non è altro che la sezione ottica dell'avventizia reticolare dei capillari tagliati obliquamente o di traverso; solo ove questi risultino sezionati per il lungo l'avventizia stessa spicca in guisa di una delicatissima spiralina di fibre argentofile che dà ai capillari stessi un risalto come di bassorilievo. È solo nelle vicinanze dei noduli tubercolari che il reticolo dei setti subisce profonde modificazioni e, come chiaramente è riprodotto dalla fig. 6, lo si vede perdere la disposizione a rete, le singole fibre ingrossandosi, facendosi varicose, perdendo l'affinità per i sali d'argento e infine continuandosi in vere bande connettivali. Ma le cose non si arrestano qui, poichè a mano a mano che ci si avvicina ai focolai di infiltrazione specifica si vedono i setti alveolari col reticolo così trasformato orientarsi parallelamente al guscio fibroso dei noduli e infine fondersi con esso aumentandone lo spessore. Si ha insomma l'impressione che per opera della compressione oltre al guscio connettivo di formazione propria i tubercoli si provvedano di un altro involucro apposizionale derivante dall'accollamento dei setti vicini, a reticolo collagenizzato.

Al lobo superiore sia profondamente che in superficie il reticolo è profondamente modificato poichè in tutti i setti alveolari, anche distanti dai focolai di infiltrazione, esso ha assunto quella disposizione longitudinale che più volte dicemmo preludere alla trasformazione definitiva.

A differenza del polmone compresso, nel polmone destro il reticolo alveolare conserva la sua normale struttura ovunque, e anche in tutta vicinanza dei noduli tubercolari nel guscio dei quali si getta bruscamente e perpendicolarmente senza subire fino al punto di contatto modificazioni evidenti all'infuori di un modico grado di proliferazione: questo spiega perchè da questa parte i tubercoli siano provvisti di un guscio assai più sottile e nettamente delimitato che non dal lato compresso. Lo studio dei preparati allestiti col Mallory-Vannucci e col V. Gieson, nulla aggiunge a quanto sin qui è stato visto; in essi al solito è più evidente che altrove il fatto che gran numero delle maglie del reticolo altro non sono che sezioni ottiche di avventizie reticolari di capillari tagliati obliquamente o di traverso; esse sono facilmente riconoscibili come tali perchè tappezzate internamente dall'endotelio e per il contenuto sanguigno: in tutti i modi non sono visibili a carico di esse modificazioni apprezzabili.

Interpretazione.

Il caso illustrato ci dimostra in maniera chiara che solo 50 giorni di collasso pneumotoracico, benchè complicato da un cospicuo versamento, non sono stati sufficienti a produrre evidenti e diffuse modificazioni del tessuto polmonare; tutto infatti in questo caso si limita alle zone circostanti ai focolai specifici ove cioè accanto all'azione meccanica del collasso hanno avuto modo di esplicare la loro azione anche i tossici tubercolari. E che ad entrambi questi fattori siano da attribuire le modificazioni riscontrate lo di-

mostra in modo patente la differenza già notata nello sviluppo della sclerosi esistente attorno ai focolai specifici di uguali dimensioni e in ugual fase di evoluzione dal lato compresso rispetto a quello non compresso: questo ci dice quanto maggiore possa essere appunto la reazione fibrosa quando si accoppino i due fattori sclerogeni, il collasso da un lato e i veleni batterici dall'altro.

Più evidenti che alla base risultarono le modificazioni riscontrate a carico del T. R. del lobo superiore ove lo si vide assumere nei singoli setti quella disposizione che, come altrove dicemmo, prelude alla definitiva metamorfosi collagena. Difficile è pertanto spiegare il perchè di questo diverso comportamento: possiamo tutt'al più supporre che ciò dipenda dal fatto che l'apice fu più anticamente e più diffusamente colpito dalle lesioni specifiche che non la base, e che per più profonde modificazioni statiche il pnx abbia potuto far risentire maggiormente quivi i suoi effetti, ovvero che ciò sia la conseguenza di un precedente stato di enfisema del lobo superiore stesso: più volte infatti ebbi occasione di vedere che l'enfisema si accompagna a profonde modificazioni del T. R. che o si atrofizza semplicemente ovvero si dispone con le sue fibre nell'orientamento longitudinale già descritto.

Abbiamo visto infine che anche nel polmone non compresso esisteva un fitto disseminio di noduli fibrocaseosi a disposizione ematogena: a differenza di quelli dell'altro polmone però essi sono provvisti di un guscio connettivo sottile intorno a cui il reticolo dei setti vicini non mostra fino al punto di contatto che una minima reazione iperplastica: questo, è chiaro, dimostra che la sola azione dei veleni tubercolari non è stata sufficiente a produrre quell'utile metamorfosi collagena riscontrata invece nel lato trattato.

Considerazioni e conclusioni.

Sono stati studiati dal lato anatomo-clinico i casi di tre individui morti con pnx in atto, uno dei quali curato per gangrena del polmone e gli altri due per tbc. polmonare: le constatazioni fatte in questi casi portano piena conferma a quanto in due lavori precedenti credemmo di poter affermare e che brevemente possiamo così riassumere: i processi di sclerosi del polmone in collasso prendono origine dal tessuto reticolato che, ovunque diffuso nell'organo, costituisce potenzialmente una vera riserva di materiale capace di evolvere e trasformarsi in connettivo adulto e fibroso. Si tratta in sostanza di un processo di collagenizzazione del reticolo argentofilo che nel subire tale metamorfosi si comporta in due modi diversi e cioè, o prolifera inizialmente e in secondo tempo evolve in tessuto collageno, ovvero il processo di metamorfosi si instaura *ab initio* dal reticolo già esistente nei setti normali: in un caso come nell'altro nei primi stadi si vedono le fibre argentofile perdere la loro disposizione a rete per rendersi l'una dall'altra indipendenti o quasi, perdere l'andamento ondulato per farsi rigide, disponendosi parallelamente l'una all'altra lungo i setti; col progresso del tempo le fibre si ispessiscono, si fanno varicose, si sfibrillano, si fondono in bande più grossolane che a poco a poco perdono ogni affinità per i sali d'argento per colorarsi elettivamente con i colori propri del connettivo. A tale comportamento del reticolo si accompagnano notevoli modificazioni negli elementi cellulari con esso in rapporto, poichè anche essi proliferano o si riducono di numero o si trasformano in fibrociti di pari passo che nel reticolo si verifica iperplasia o collagenizzazione.

Abbiamo creduto nei lavori precedenti di spiegare questi due modi di reagire del S. R. I. chiamando in causa il vario modo di comportarsi del circolo polmonare, alla sua volta in rapporto col grado maggiore o minore di retrazione o di compressione, e precisamente abbiamo messo in rapporto l'iperplasia reticolo-collagena con uno stato di congestione polmonare e l'altra modalità con una condizione di cose opposta quale si verifica allorchè gas o liquido comprimano eccessivamente il polmone; nel mettere in rilievo questi fatti però non mancammo di far risaltare anche il gioco importante che in questo vario comportamento poteva avere l'azione concomitante delle tossine tubercolari che di per sè, come è noto, possono condurre a notevoli reazioni iperplastiche reticolo-istiocitarie. I casi qui trattati pertanto ci inducono ad insistere su questo secondo punto di vista e a far considerare che, se in realtà è logica e provata l'influenza delle condizioni del circolo polmonare nel determinismo dell'una piuttosto che dell'altra modalità di reazione tissulare, bisogna tuttavia tenere presente e mettere se occorre in primo piano l'azione dei veleni batterici, quando da questi ultimi le modificazioni mostrino piuttosto di dipendere. Nel primo dei casi qui riportati abbiamo visto quale imponente iperplasia reticolo-istiocitaria si era stabilita nei setti alveolari: in alcuni tratti essa giungeva al punto da occludere completamente i lumi alveolari sostituendo alla normale architettura un tessuto giovane del tutto inaereato: ora, è evidente che sarebbe stato assurdo attribuire tanto effetto unicamente all'azione meccanica del pnx durato in fondo neppure due mesi; anche se il trovare uguale sviluppo di reazione molto distante dal focolaio di infezione poteva indurci in questa opinione, tuttavia abbiamo dovuto logicamente ammettere che l'azione dei veleni, più ancora dell'azione meccanica del collasso, abbia fatto sentire i suoi effetti fino ai distretti più lontani, ed essi essere la causa maggiore dell'iperplasia constatata. Anche in quel caso tuttavia dimostrammo l'origine reticolare del connettivo che qua e là andava costituendosi.

Va da sè allora la deduzione che, se la reazione iperplastica reticolo-istiocitaria sta a rappresentare la spontanea difesa dei tessuti di fronte all'infezione, è logico che nel trattamento curativo si debba in tutti i modi cercare di secondare ed eventualmente stimolare al massimo tale reazione proliferativa: essa rappresenta la difesa attiva di quegli elementi che, come è noto, più di tutti sono atti alla lotta contro il b. di Koch. La cosa è facilmente comprensibile quando si pensi che la cellula del reticolo in fondo è la progenitrice delle cellule epitelioidi e delle cellule giganti, elementi questi tipicamente atti alla lotta antibacillare, e quando si pensi che il collasso polmonare di per sè può stimolare l'elemento istiocitario stesso a proliferare, come ricerche del Chini dimostrarono e come noi stessi potemmo sperimentalmente confermare per ciò che riguarda proliferazione istiocitaria perivasale.

Un altro fatto importante ci ha dimostrato l'ultimo dei casi qui riferiti, cioè che il maggiore sviluppo del guscio fibroso esistente intorno ai noduli tubercolari dal lato compresso può essere dovuto non solo ad una più intensa neoformazione reticolo-istiocitaria, ma altresì all'apposizione e all'accollamento di setti alveolari interamente collagenizzati, accostati dalla compressione artificiale: si vede da ciò, anche senza considerare tutti gli altri aspetti del suo meccanismo di azione, che il pnx ha indubbiamente un'utile applicazione in tutte quelle forme morbose a lento sviluppo che richiedano al connettivo, e sopratutto a questo, tutta la sua opera di difesa.

RIASSUNTO.

Dallo studio anatomo-clinico di tre casi di pnx artificiale l'A. può confermare i risultati di ricerche precedenti, secondo le quali alla base della sclerosi a cui va soggetto il polmone in collasso starebbe una metamorfosi collagena del tessuto reticolare degli alveoli polmonari.

La trasformazione in alcuni casi avviene attraverso una fase iniziale di iperplasia cui si accompagna analogamente un aumento degli elementi istiocitari, in altri casi si istituisce dal solo T. R. preesistente.

Tutte queste modificazioni hanno bisogno di un tempo minimo per costituirsi in rapporto al grado di compressione esercitata sul polmone e all'azione concomitante dei veleni batterici. In tutti i casi la ricerca dimostra che il pnx svolge la sua azione su entrambi i componenti del S. R. E. del polmone, le cellule e il reticolo, e che, se di capitale importanza è la reazione a carico delle prime, non meno importanti sono le modificazioni che subisce il secondo, a mezzo delle quali la struttura del polmone stabilmente si modifica.

Per la bibliografia, consultare i miei lavori sullo stesso argomento in *Archivio Istituto Bioch. Ital.*, 1932 (in corso di stampa) e in *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose*, 1932 (in corso di stampa).

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA.
Direttore: prof. A. FERRATA.

Ormoni e funzione renale
(con riferimenti al diabete insipido).

L. VILLA e M. GAVAZZENI.

Si devono alla scuola del Krogh alcuni nuovi indirizzi sullo studio della funzione renale. Appoggiandosi ad una notevole mole di materiale analitico il Rehberg è giunto alla affermazione che l'esame della attività di filtrazione glomerulare e di riassorbimento tubulare ha importanza diagnostica e prognostica per l'apprezzamento della funzionalità renale nel corso delle nefropatie. Anche molto recentemente l'A. ha ribadito questo concetto.

È oggi largamente noto in che consista e come si effettui l'esame secondo Rehberg delle attività di filtrazione glomerulare e di riassorbimento tubulare, conformemente alla teoria di Ludwig-Cushny della diuresi, e vogliamo in questa breve nota dare come acquisite le informazioni preliminari sui concetti fisiologici e sui metodi seguiti dal Rehberg, tanto più che uno di noi (Gavazzeni) si è di ciò già occupato in precedenza. Con ciò non intendiamo asserire che le idee ed i risultati del Rehberg non debbano sottostare ad un severo esame critico, ma soltanto lasciare ad altre e più ampie trattazioni tale compito, intendendo ora soltanto di portare un contributo di dati di fatto raccolti seguendo l'indirizzo di metodo segnato dal Rehberg.

Il concetto che la creatinina sia sostanza eliminata dal glomerulo in concentrazione uguale a quella sanguigna e che essa a differenza di altre sostanze non venga riassorbita a livello del tubulo, secondo la teoria di Ludwig-Cushny, così da conseguirne che il rapporto di concentrazione nel sangue e nell'urina sia indizio diretto del fenomeno di concentrazione subito dal filtrato glomerulare, ha permesso al Rehberg e ad altri Autori che all'argomento hanno dedicato la loro attenzione (Holten insieme al Rehberg, Nakazawa e Kusakari, Wyschegorodzewa, Poulsson) di dare i valori medi normali della quantità del filtrato glomerulare e la misura fisiologica della concentrazione che esso subisce per effetto dell'assorbimento tubulare. In condizioni di abituale ingestione di liquidi con moderata diuresi questi valori medi sono compresi fra 113 e 186 cmc. di filtrato per minuto nelle ricerche di Rehberg e Holten su loro compatrioti, fra 150 e 200, media 177,1 cmc., nelle ricerche di Nakazawa e Kusakari su individui giapponesi. I valori medi normali di altri autori non si scostano da quelli di Rehberg e Holten, avendo evidentemente valore le circostanze di bevuta, di regime salino e di alimentazione nel provocare variazioni più o meno sensibili entro i valori dati come normali. Possiamo aggiungere subito che anche ricerche nostre su individui a reni normali tenuti a regime consueto di ingesti, cioè ne assetati nè costretti a bevute copiose, hanno dato valori di filtrato glomerulare varianti fra 100 e 150 cmc. per minuto.

Il riassorbimento, valutato secondo le norme del Rehberg, avviene nella misura del 97-99 % del filtrato. Rehberg e Holten, Poulsson hanno esteso le ricerche secondo analoghi concetti alle modalità di escrezione dei cloruri, dell'urea, dei solfati. Ma, volendoci limitare qui a considerare soltanto la escrezione acquosa, dobbiamo ancora ricordare che il Rehberg ha osservato nelle malattie renali, in ispecie nelle glomerulo-nefriti acute, subacute e croniche e nella amiloidosi, una manifesta riduzione della quantità di filtrato e di più una riduzione molto evidente delle oscillazioni di quantità in relazione agli ingesti. La poliuria di alcuni stati nefropatici viene considerata, secondo questo indirizzo di idee, come una manifestazione di alterato riassorbimento tubulare. Nella nefrosi invece e filtrazione e riassorbimento sono stati trovati normali dal Rehberg. A complemento della valutazione fatta da questo autore dei valori sottonormali di filtrato come espressioni di alterazione funzionale dei reni, dobbiamo segnalare che nei soggetti a reni sani la sospensione di bevande da molte ore, come il digiuno assoluto dal pomeriggio al mattino seguente, induce una riduzione di filtrato che è parallela, immutato restando il riassorbimento, alla riduzione della diuresi; i valori del filtrato in tal caso possono scendere a 50-70 cmc. per minuto e talora anche a meno, ma basta somministrare una bevanda che li vediamo risalire celermente e superare i 100 cmc. del regime abituale. A differenza quindi dal rene malato, quello sano può ridurre di molto la misura del filtrato, coerentemente alle esigenze generali di metabolismo idrico, ma non è obbligato a tale basso regime escretorio e può accrescere del doppio, del triplo e più il basso valore di filtrato a digiuno.

Inoltre a noi è accaduto, pur seguendo minutamente le norme di procedimento tecnico date dal Rehberg, di ottenere qualche valore di riassorbimento lievemente inferiore, pur in soggetti normali, al 97-99 %.

Queste osservazioni dovevano esser premesse alla esposizione dei nostri

reperti per una adeguata comprensione delle quantità di filtrato glomeruiare registrate in essa.

Un altro lato interessante di questo studio oltre l'applicazione alle malattie del rene, riguarda il diabete insipido nel quale si svolgerebbe una opposta manifestazione patologica della attività renale (prescindendo qui dai fattori più complessi di regolazione di essa e dalla patologia di essi), una diminuzione cioè del riassorbimento tubulare: ammesso anche che il filtrato glomerulare si mantenga in limiti fisiologici, ne viene di conseguenza la poliuria. Wyschegorodzewa e Poulsson hanno infatti concluso in tal senso dalla applicazione del metodo di Rehberg a casi di diabete insipido; la misura del riassorbimento sarebbe molto inferiore ai valori fisiologici, variando la riduzione secondo la gravità del caso. Il metodo varrebbe inoltre, secondo la opinione del Poulsson, a confermare la opinione di Starling e Verney che l'ormone retroipofisario determini nel rene l'azione antidiuretica.

Le nostre ricerche hanno precisamente preso le mosse da due casi di diabete insipido, studiati in Clinica sotto numerosi altri aspetti e sottoposti anche a questa indagine. Ne è venuta di conseguenza la ispirazione a indagare le modalità di effetto sulla filtrazione e sul riassorbimento di sostanze ormoniche ad attività antipoliurica ed infine a indagare la eventuale influenza di ormoni vari in condizioni anche fisiologiche di attività renale. Noi crediamo che, prescindendo da valutazioni critiche di ordine generale dei concetti informatori, il metodo di Rehberg consenta in realtà alcuni rilievi non privi di interesse.

I dati analitici sono i seguenti, iniziando appunto dai due casi di diabete insipido genuino, diagnosticati tali in base a ricerche complete, cliniche e funzionali, che qui riteniamo superfluo riportare.

TABELLA I.

Diabete insipido. — Condizioni sperimentali	Creatinina mgr. per 100 cmc. Urina — Cr % U	Creatinina mgr. per 100 cmc. Plasma — Cr % P	Indice di concentrazione — CrU % / CrP % C	Urina cmc. per minuto — U	Diuresi cmc. in 60'	Filtrato cmc. per minuto — C × U F	Liquido riassorb. cmc. per minuto — F — U R	Percentuale liquido filtr. che viene riassorbito
CASO I.								
A digiuno da 12 ore (senza somministrazione di creatinina)	10.10	1.25	8.33	5.83	350	49.44	43.61	88
A digiuno da 6 ore + +300 cmc. di acqua	17.43	2.12	8.09	9.93	596	80.36	70.43	84
CASO II.								
A digiuno da 6 ore .	17.10	2.18	8.09	13.10	786	105.9	92.80	87
A digiuno + 300 cmc. di acqua	19.3	2.26	8.70	15.60	936	135.0	119.40	88

Da entrambi i casi si può dedurre che la quantità del filtrato glomerulare non è affatto superiore alla misura normale, è invece considerevol-

mente diminuita la misura del riassorbimento, sotto il 90 % in luogo del 97-99 % fisiologico, cosicchè ne risulta una abbondante diuresi per minuto e per ora, caratteristica del diabete insipido.

Questa condizione di cose viene con tutta evidenza modificata dalla somministrazione di estratto retroipofisario, come si può arguire dai dati della Tab. II.

TABELLA II.

Diabete insipido. — Condizioni sperimentali	Creatinina mgr. per 100 cmc. Urina — Cr % U	Creatinina mgr. per 100 cmc. Plasma — Cr % P	Indice di concentrazione — CrU % / CrP % — C	Urina cmc. per minuto — U	Diuresi cmc. in 60'	Filtrato cmc. per minuto — C × U = F	Liquido riassorb. cmc. per minuto — F — U = R	Percentuale liquido filtr. che viene riassorbito
CASO I. Non a digiuno. Ore 9: iniez. 5 U. *Tonephin*+2 gr creatinina								
Ore 10 . . .	36.7	2.24	16.3	4.28	257	69.81	65.53	95
Ore 11 . . .	90.0	4.34	20.9	3.80	228	71.05	67.75	95
CASO II. A digiuno da 6 ore. Ore 9: iniez. 5 U. *Tonephin.*								
Ore 10 . . .	23.1	2.20	10.4	4.53	272	47.13	42.60	93
Ore 11 . . .	44.2	1.90	23.1	1.33	82	30.66	29.33	95

Il filtrato glomerulare non si modifica sensibilmente nel 1° caso, diminuisce nettamente nel 2°, che a differenza del primo trovavasi a digiuno assoluto da 6 ore; la percentuale di riassorbimento aumenta da 88 % a 95 % nel 1° caso, da 87-88 % a 93-95 % nel 2°. Di conseguenza la poliuria ne risulta intensamente diminuita in entrambi i casi, coerentemente alla ben nota efficacia terapeutica dell'estratto. In considerazione poi del fatto che in alcuni casi di diabete insipido è stato dimostrato (Villa e altri) appartenere all'insulina una attività, ora modica ora intensa, antidiuretica, abbiamo ripetuto le ricerche in questi stessi due casi usando la insulina (Tab. III).

Nel primo caso si osserva che la percentuale di riassorbimento si è portata da 88 % a 91-92 %, è aumentata cioè meno che con l'estratto pituitario, ma la diuresi è risultata in maggior grado diminuita. Ciò si spiega osservando che se è aumentata la misura relativa del riassorbimento, è diminuita sopratutto la quantità del filtrato.

Nel secondo caso la percentuale di riassorbimento da 87-88% sale per azione della insulina al 92-93 % ed anche qui la diuresi si riduce molto sensibilmente. Non vi è dubbio che il riassorbimento sia aumentato, ma è innegabilmente diminuita di molto la quantità di filtrato glomerulare, in coerenza a quanto è stato osservato nel 1° caso. Si noti però nel 2° caso che la somministrazione di 400 cmc. di acqua, dopo che questi effetti dell'iniezione di insulina si erano già manifestati, ha fatto aumentare la diuresi per cospicuo e rapido aumento del filtrato, ma non ha modificato la percen-

TABELLA III.

Diabete insipido. Condizioni sperimentali	Creatinina mgr. per 100 cmc. Urina Cr % U	Creatinina mgr. per 100 cmc. Plasma Cr % P	Indice di concentrazione $\frac{CrU\ \%}{CrP\ \%}$ C	Urina cmc. per minuto U	Diuresi cmc. in 60'	Filtrato cmc. per minuto C × U F	Liquido riassorbito cmc. per minuto F — U R	Percentuale liquido filtr. che viene riassorbito
CASO I. A digiuno Ore 9: iniez. 20 U. *Insulina* + 200 cmc. acqua e zucchero+ +2 gr. creatinina. Ore 10 . . .	29.5	2.25	13.1	2.58	155	33.83	31 25	92
Ore 11 . . .	51.4	4.35	11.5	2.30	138	26.45	24.15	91
CASO II. Ore 9: iniez. 30 U. *Insulina.* Ore 10 . . .	22.0	1.64	13.70	2.75	165	37.78	35.02	92
Ore 11 . . .	20.0	1.41	14.2	2.48	149	36.40	33.92	93
Ore 11,05: 400 cmc. acqua e zucchero. Ore 12,5 . . .	24.2	1.30	18.4	8.00	480	144.60	136.60	94
Dopo un mese di trattamento con Insulina	91.4	2.07	44.1	2.81	169	124.20	121.39	97

tuale di riassorbimento. L'attività di riassorbimento quindi, ad onta dell'aumento del filtrato, si è mantenuta in seguito all'azione dell'insulina vicina alla misura normale: questa tendenza a normalizzarsi si è resa anche più evidente dopo un mese di trattamento insulinico, col quale si è ottenuto di raggiungere un valore normale di riassorbimento, 97 %, e di ridurre la poliuria da 11-12 litri a circa 2 litri nelle 24 ore.

Giudicata alla stregua di questi fatti l'azione dei due estratti, retroipofisario e pancreatico-insulare, risulta complessa. Se del primo può apparire come più manifesta l'attività stimolante il riassorbimento tubulare e del secondo la influenza riducente il filtrato glomerulare, non si può negare come in un caso anche la filtrazione risulti ridotta dal Tonephin e nell'altro anche la capacità di concentrazione favorita dall'insulina. L'attività della pituitrina prevalente sulla fase di riassorbimento appare coerente col concetto, ammesso per altre risultanze, dell'azione renale di tale estratto; mentre la attività della insulina prevalente (alla stregua sempre di questi reperti) sulla fase di filtrazione può sembrare coerente piuttosto con la ipotesi che la insulina eserciti nel diabete insipido la propria attività antidiuretica per azione sul cosidetto « prorene », subordinata al quale sarebbe l'attività glomerulare (Volhard).

È pertanto evidente che apprezzamenti più sicuri potranno farsi soltanto su una più ampia base di rilievi, analoghi nel procedimento e con-

frontabili a questi. Nella difficoltà di avere a disposizione una più ricca raccolta di casi di diabete insipido, necessaria all'uopo, abbiamo fatto qualche saggio di applicazione anche all'individuo normale del metodo di ricerca sin qui seguito. Abbiamo cioè studiato il comportamento delle fasi di attività renale secondo Rehberg in soggetti a reni sani ed a ricambio idrico normale, ai quali venivano iniettati ormoni diversi. Gli ormoni usati sono stati il Tonephin Bayer oppure la ipofisina Hoechst, l'insulina Lilly e oltre a questi anche la tiroxina Roche e l'adrenalina Parke-Davis.

Riportiamo la tabella delle prove su soggetti normali fatte coi preparati Tonephin Bayer e Ipofisina Hoechst (Tab. IV).

Possiamo dedurne che dopo l'estratto ipofisario la diminuzione della diuresi oraria è stata netta in ogni caso, che in ogni caso la percentuale di riassorbimento è aumentata, sia pure in misura moderata; ma dobbiamo riconoscere pure che in tre casi su quattro è avvenuta una forte diminuzione anche del filtrato glomerulare. Si ripete cioè il fatto notato in precedenza nel diabete insipido.

Su altri soggetti normali la insulina Lilly ha provocato gli effetti esposti nella tab. V.

La conclusione obiettiva è che la insulina ha determinato una diminuzione della diuresi nelle 2 prime ore seguenti alla iniezione (si noti che non è preso in considerazione in questo studio l'effetto sulla diuresi di 24 ore), ora scarsa ora ben manifesta, ma in ogni caso senza alcuna modificazione della percentuale di riassorbimento: la diminuzione della diuresi è pertanto in questo caso conseguenza della riduzione di filtrato glomerulare. Anche in ciò troviamo conferma alla deduzione di massima tratta in occasione dello studio dei due casi di diabete insipido.

Non privo di qualche interesse è anche il comportamento della diuresi di fronte agli altri due ormoni sperimentati.

Per la tiroxina (venne usata per ogni prova una fialetta di 1 cmc. di tiroxina Roche, pari a mgr. 1 di sostanza) i risultati sono notevolmente omogenei, se pur differenti nella misura da caso a caso (notevole sopratutto il 4° caso per l'effetto intensamente diuretico) (Tab. VI).

Si può desumere da questi dati che la tiroxina provoca aumento della diuresi nelle due ore successive alla iniezione per effetto sopratutto di un più o meno considerevole aumento del filtrato glomerulare. Il riassorbimento o si mantiene invariato o aumenta in misura insufficente a compensare l'aumento della filtrazione.

Per l'adrenalina (venne usato 1 mgr. di adrenalina Parke-Davis per ogni prova) i risultati non sono concordanti (Tab. VII).

Nei primi due casi alla iniezione di adrenalina sono seguite variazioni trascurabili della diuresi oraria, ad onta che sia avvenuto un aumento discreto in un caso e moderato nell'altro della filtrazione glomerulare; ma questo fatto è stato attenuato dalla attività di riassorbimento mantenutasi immutata.

Nel 3° e 4° caso si osserva invece un aumento considerevole della diuresi oraria; il filtrato glomerulare è aumentato nel 3° caso, è rimasto invariato nel 4° caso, ma in entrambi è sensibilmente diminuita la misura del riassorsorbimento tubulare. L'aumento della diuresi da adrenalina in questi due ultimi casi è quindi da riferirsi sopratutto ad una diminuzione della attività renale di riassorbimento. Questo fatto trova la migliore espressione nel 4°

TABELLA IV.

Estratto ipofisario. — Condizioni sperimentali	Creatinina mgr. per 100 cmc. Urina Cr % U	Creatinina mgr. per 100 cmc. Plasma Cr % P	Indice di con- centrazione CrU % / CrP % C	Urina cmc. per minuto U	Diuresi cmc. in 60'	Filtrato cmc. per minuto C × U P	Liquido riassorb. cmc. per minuto F — U R	Percentuale liquido filtr. che viene riassorbito
CASO I.								
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina; ore 10: 200 cmc. acqua Ore 11 . . .	89.7	2.26	44.3	1.45	87	64.20	62.80	97
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina; ore 10: 200 cmc. acqua + 5 U. *Tonephin*. Ore 11 . . .	134.0	1.90	73.2	0.83	50	61.00	60.17	98
CASO II.								
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina + + 100 cmc. acqua; ore 10: 200 cmc. acqua. Ore 11 . . .	63.6	2.56	24.8	1.78	107	44.21	42.43	95
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina + + 100 cmc. acqua — 5 U. *Tonephin*: ore 10: 200 cmc. acqua. Ore 11 . . .	140.0	2.38	58.8	0.40	24	23.51	23.11	98
CASO III.								
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina + + 250 cmc. acqua. Ore 10 . . .	65.1	3.40	19.0	3.61	217	68.05	64.44	96
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina + + 250 cmc. acqua + + *Ipofisina* (1 cmc.) Ore 10 . . .	140.0	2.11	45.0	0.85	51	38.25	37.40	97
CASO IV.								
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina + + 250 cmc. acqua. Ore 10 . . .	102.0	3.68	27.7	1.08	65	30.00	28.92	96
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina + + 250 cmc. acqua + + *Ipofisina* (1 cmc.)	121.0	3.29	36.7	0.53	32	19.56	19.03	97

caso, nel quale l'effetto del diminuito riassorbimento significa, a parità di filtrato, un aumento di urine da 65 a 117 per ora, e cioè da 1500 a 2800 in 24 ore nel caso ipotetico che l'attività renale si mantenesse regolata come nella ora di prova. L'effetto poliurico del diminuito riassorbimento è in questo caso dunque evidente. Tuttavia i risultati delle prove con adrenalina

TABELLA V.

Insulina. — Condizioni sperimentali	Creatinina mgr. per 100 cmc. Urina — Cr % U	Creatinina mgr. per 100 cmc. Plasma — Cr % P	Indice di con centrazione — CrU % / CrP % — C	Urina cmc. pe minuto — U	Diuresi cmc. in 60	Filtrato cmc. pe minuto — C × U / F	Liquido riassor cmc. per minut — F — U / R	Percentuale li quido filtr. ch viene riassor bito
CASO I. A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua. Ore 10 . . .	76.3	1.66	47.0	1.48	89	75.90	74.42	98
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua + + 20 U. *Insulina.* Ore 10 . . .	97.0	1.67	60.7	1.18	71	70.90	69.72	98
CASO II. A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua. Ore 10 . . .	96.6	2.24	43.6	0.81	49	35.60	34.79	97
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua + + 20 U. *Insulina.* Ore 10 . . .	98.2	2.25	44.5	0.65	39	28.90	28.25	97
CASO III. A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua. Ore 10 . . .	89.7	2.26	44.3	1.45	87	64.2	62.80	98
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua + + 20 U. *Insulina.* Ore 10 . . .	142.0	2.26	65.4	0.70	42	45.7	45.00	98
CASO IV. A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua. Ore 10-11 . . .	134.0	1.94	69.0	0.68	41	46.00	45.32	98
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua + + 20 U. *Insulina.* Ore 10-11 . . .	140.0	2.04	68.6	0.43	26	29.71	29.28	98

non sono stati omogenei e per trarre dal 3° e 4° caso deduzioni raffrontabili a quelle riguardanti l'attività di altri ormoni, in ispecie a quella opposta della pituitrina, occorreranno altre e più estese ricerche.

TABELLA VI.

Tiroxina. / Condizioni sperimentali	Creatinina mgr. per 100 cmc. Plasma — Cr % U	Creatinina mgr. per 100 cmc. Urina — Cr % P	Indice di concentrazione — CrU % / CrP % — C	Urina cmc. per minuto — U	Diuresi cmc. in 60	Filtrato cmc. per minuto — C × U / F	Liquido riassorb. cmc. per minuto — F — U / R	Percentuale liquido filtr. che viene riassorbito
CASO I. A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua. Ore 10-11 . . .	134.0	1.94	69.0	0.68	40	46.00	45.32	98
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua + + *Thyroxin.* Ore 10-11 . . .	140.0	2.06	67.9	0.88	53	59.99	59.11	98
CASO II. A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua. Ore 10-11 . . .	70.0	2.31	30.3	1.75	105	53.00	51.25	97
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua + + *Thyroxin.* Ore 10-11 . . .	61.0	2.08	29.4	2.41	145	71.05	69.64	98
CASO III. A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua. Ore 10-11 . . .	90.2	2.09	43.1	0.8[illegible]	52	37.35	36.49	97
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua + + *Thyroxin.* Ore 10-11 . . .	102.9	1.91	53.8	1.00	60	53.81	52.81	98
CASO IV. A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua. Ore 10 . . .	157.6	2.45	64.3	0.61	37	23.79	23.18	97
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua + + *Thyroxin.* Ore 10 . . .	20.2	2.50	88.0	4.11	247	362.16	358.05	98

Da queste ricerche riteniamo che sia prematuro voler trarre conclusioni con preciso carattere dottrinale, sia perchè si tratta di prime ricerche d'assaggio, sia perchè occorre anche attendere che alle idee del Rehberg faccia

TABELLA VII.

Adrenalina. — Condizioni sperimentali	Creatinina mgr. per 100 cmc. Urina (Cr % U)	Creatinina mgr. per 100 cmc. Plasma (Cr % P)	Indice di concentrazione (CrU % / CrP % = C)	Urina cmc. per minuto (U)	Diuresi cmc. in 60	Filtrato cmc. per minuto (C × U = F)	Liquido riassorbito cmc. per minuto (F — U = R)	Percentuale liquido filtr. che viene riassorbito
CASO I. A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua. Ore 10-11 . . .	89.7	2.26	44.3	1.45	87	64.20	62.80	98
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua + + *Adrenalina*. Ore 10-11 . . .	73.1	1.2[illegible]	59.0	1.58	95	93.41	91.93	98
CASO II. A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua. Ore 10-11 . . .	76.7	1.66	46.2	1.48	89	75.90	74.42	98
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua + + *Adrenalina*. Ore 10-11 . . .	109.0	1.70	64.1	1.36	82	87.60	86.24	98
CASO III. A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua. Ore 10 . . .	157.6	2.45	64.3	0.61	37	23.79	23.18	97
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua + + *Adrenalina*. Ore 10 . . .	43.3	2.61	16.5	2.65	159	43.71	41.06	94
CASO IV. A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua. Ore 10 . . .	102.0	3.68	27.7	1.08	65	30.00	28.92	96
A digiuno: ore 9: 1 gr. creatinina in 100 cmc. acqua + + *Adrenalina*. Ore 10 . . .	52.0	3.28	15.8	1.95	117	30.80	28.85	94

seguito un generale consenso. Tuttavia esprimiamo la impressione che lo studio della influenza degli ormoni sulla diuresi possa ricavare dalla applicazione del metodo analitico indicato dal Rehberg qualche utile elemento. Astenendoci ora dal portare la discussione nel campo dottrinale del meccanismo della diuresi e della influenza che su di essa manifestano gli ormoni, concludiamo con le linee generali delle nostre risultanze concrete:

a) nei nostri due casi di diabete insipido la quantità del filtrato glomerulare non differisce da quella normale, è invece fortemente diminuita la misura del riassorbimento tubulare, cosicchè ne consegue la poliuria;

b) nei nostri due casi di diabete insipido la somministrazione di estratti retroipofisari e quella di insulina hanno entrambe modificato le condizioni delle diuresi nelle successive ore di osservazione. Le modalità di tali modificazioni consistono per gli estratti retroipofisari prevalentemente in un incremento della quantità di filtrato riassorbito, in parte anche in una diminuzione della quantità del filtrato stesso. Le modalità per l'insulina consistono, in notevole prevalenza, in diminuzione del filtrato glomerulare, ma non si può negare che anche la capacità di riassorbimento ne risulti accresciuta;

c) nei nostri soggetti normali la pituitrina ha provocato diminuzione della diuresi secondo il duplice effetto di aumentare il riassorbimento e di diminuire anche la produzione del filtrato glomerulare. Vi è in ciò corrispondenza col reperto ottenuto nei due diabeti insipidi. La insulina ha provocato diminuzione della diuresi per semplice riduzione di filtrato glomerulare; non è avvenuto un apprezzabile aumento del riassorbimento di esso. La corrispondenza coi due casi di diabete insipido è pertanto solamente parziale;

d) la tiroxina ha prodotto aumento della diuresi nei nostri soggetti normali per un effetto essenzialmente di aumento della filtrazione glomerulare. L'adrenalina non ha determinato sempre aumento sensibile della diuresi, ma ha determinato in tre casi una più o meno evidente tendenza all'aumento del filtrato glomerulare; gli effetti di questa azione si sono resi evidenti soltanto in parte dei nostri soggetti, in relazione ad una diminuzione della misura del riassorbimento, che negli altri si è mantenuta invece invariata;

e) riteniamo non inverosimile ammettere, ove la questione di massima riguardante la accettabilità del metodo di Rehberg venga risolta e ricerche analoghe a queste vengano ulteriormente sviluppate, che si possa giungere ad una conclusione sistematica sulle modalità di azione di alcuni ormoni sulla diuresi. Queste prime ricerche, congiunte alle poche di altri autori, porterebbero ad accreditare l'ipotesi che l'attività antidiuretica della pituitrina e quella della insulina abbiano meccanismi differenti in relazione al cosidetto sistema « prorene-rene »; nè può escludersi la possibilità di analoga ipotesi nei riguardi dell'attività diuretica di altri ormoni. Definizioni più dettagliate e precise sulle modalità di tali differenti meccanismi non ci sembrano però per il momento opportune, dovendo esse venire riservate alla interpretazione di un corpo più ampio di risultanze analitiche.

RIASSUNTO.

Ormoni e funzione renale. — La influenza di quelli su questa viene dagli AA. studiata mediante il metodo di Rehberg della determinazione del filtrato glomerulare e del riassorbimento tubulare.

Gli AA. hanno considerato soltanto la escrezione acquosa. In due casi di diabete insipido e in soggetti normali hanno saggiato la influenza degli ormoni retroipofisario, pancreatico, tiroideo e surrenale midollare, ottenendo risultati che consentono di ritenere essere ora la filtrazione glomerulare, ora il riassorbimento tubulare prevalentemente modificati dai singoli ormoni, con conseguente modificazione della diuresi.

BIBLIOGRAFIA.

CUSHNY A. *Die Absonderung des Harnes*. Jena, 1926.
GAVAZZENI M. Boll. Soc. Med. Chir., Pavia, 1931.
HOLTEN C. e REHBERG P. B. Acta med. Scandin. Suppl. 26, 1926, 284.
ID. ID. Ibid., vol. 74, 1931, fasc. 5 e 6.
NAKAZAWA e KUSAKARI. Tohoku Journ., XVI, 1930, 3/4.
POULSSON L. T. Zeit. f. d. g. exp. Med., vol. 71 e 72, 1930.
ID. Klin. Woch., 1931.
REHBERG P. B. Bioch. Journ., 20, 1926, 447-482.
STARLING e VERNEY. Proc. roy. Soc. Biol., 97, 1925-1926.
VILLA L. Boll. Soc. Med. Chir., Pavia, 1924.
ID. Klin Woch., 1924.
ID. Arch. Pat. Clin. Med., 1925
ID. Riforma Medica, 1930.
WISCHEGORODZEWA D. Zeit. f. d. g. exp. Med., vol. 75, 1931, fasc. 1 e 2.

Al dott. L. Villa sono da attribuire in questa nota la iniziativa delle ricerche e la redazione della nota; al dott. M. Gavazzeni sono da attribuire le ricerche analitiche. In collaborazione è la interpretazione dei risultati.

III.

OSPEDALE CIVILE DI MACERATA - REPARTO MEDICO.

Contributo allo studio dei tumori spinali extramidollari

per il dott. E. JACARELLI, primario medico e direttore.
Prof. inc. nella R. Università.

Benchè i tumori spinali rappresentino un'affezione relativamente rara, il problema della loro diagnosi precoce ha richiamato negli ultimi anni la particolare attenzione degli studiosi, specialmente da quando la chirurgia, con i progressi conseguiti nella tecnica della laminectomia, ha dimostrato di poter guarire completamente e radicalmente un'alta percentuale di pazienti, sino a qualche anno addietro votati fatalmente alla morte.

In relazione al fatto, ormai accertato in base alle numerose statistiche, che i risultati sono tanto più brillanti e definitivi quanto più superficiale è la sede del tumore e quanto più precoce è l'intervento, ogni sforzo è stato diretto a trovare mezzi d'indagine che permettessero di precisare diagnosi di sede e di natura quando i segni del deficit midollare non esistono ancora

o sono lievi, ciò che rappresenta la condizione ideale per un buon esito dell'intervento chirurgico. La localizzazione del tumore riveste, sotto questo punto di vista, la maggior importanza.

Nei tumori *intramidollari*, più rari, l'indagine diagnostica incontra difficoltà talora insormontabili, giacchè il loro decorso nulla ha di caratteristico. Si tratta per lo più di una sindrome progressiva di deficit midollare, talora all'inizio unilaterale, riferibile ad una determinata zona, che in pratica non è facile differenziare da una siringomielia, da una sclerosi a placche, da una mielite trasversa: *mancano di regola i fenomeni meningei e radicolari*, che solo tardivamente possono aggiungersi alla sindrome. Non sono questi i casi che, anche diagnosticati a tempo vincendo grandissime difficoltà, lasciano sperare buoni risultati, benchè da quando Warren e Putnam (1905) operarono con esito felice il primo tumore intramidollare, molti successi siano stati conseguiti anche in questo campo. All'incontro i tumori *extramidollari*, ai quali ci riferiamo nel presente lavoro, più superficiali e meglio aggredibili, permettono più facilmente precocità di diagnosi ed offrono, con le maggiori probabilità di successo definitivo, il miraggio delle migliori soddisfazioni per il medico e per il chirurgo.

Come è noto, *i tumori extramidollari* (e tra questi gli *intradurali*, in genere primitivi, circoscritti e più benigni) traendo origine dalle meningi o dalle radici nervose, hanno un decorso del tutto inverso: è la *sindrome radicolare*, con frequente risentimento anche delle meningi, che precede per lungo tempo, talora per anni, i segni del deficit midollare. Benchè i risultati dell'intervento per la peculiare adattabilità del midollo possano essere ottimi anche quando si siano già costituiti questi segni, ogni sforzo dovrebbe essere fatto perchè i pazienti venissero inviati al chirurgo con precisa localizzazione del processo morboso molto per tempo, cioè nel periodo radicolalgico.

In un lavoro pubblicato lo scorso anno su questa stessa rivista, Pontano ha insistito sulla necessità e sulla possibilità della diagnosi in questo periodo dell'affezione morbosa, illustrando un caso felicemente diagnosticato e operato in questo stadio. Rimandando a quanto già scrisse egregiamente l'A. sulla analisi del dolore a tipo radicolare che, una volta identificato, rappresenta il filo conduttore della indagine clinica, dobbiamo tuttavia confessare che se la semeiologia nervosa è spesso insufficiente a stabilire sede e natura della lesione, neppure dalla puntura lombare, dall'esame del liquor e da altre indagini con queste connesse, possono dedursi elementi diagnostici *sicuri*: una disamina anche superficiale della casistica, compresa la nostra osservazione, basta a dimostrarlo. Bisognava giungere alla *prova lipiodolica* di Sicard e Forestier per realizzare un mezzo d'indagine capace, anche nel periodo radicolalgico, di trasformare in certezza il sospetto di tumore spinale e di precisarne la sede rispetto alla colonna vertebrale, elemento, questo, indispensabile al buon successo dell'intervento chirurgico.

Il caso che noi illustriamo ci sembra si presti per le particolarità del suo decorso, alcune anteriori, altre posteriori all'intervento, ad interessanti considerazioni.

Storia clinica. — Z. V., di anni 42, da Macerata, coniugata con prole. Padre morto di apoplessia a 74 anni; madre morta a 68 anni di diabete. Un fratello della paziente di anni 41 presenta diabete non grave ed ha sofferto di qualche colica renale. La no-

stra malata afferma di non avere avuto affezioni degne di nota sino all'età di 22 anni. In quell'anno stesso, unitasi in matrimonio con uomo apparentemente sano, fu colpita, essendo già incinta, da una forma di *poliartrite acuta febbrile* che durò circa 3 mesi e che si risolvette completamente, a dire della paziente, dopo un'abbondante epistassi. A 34 anni, nuovo attacco di poliartrite della durata di circa 40 giorni, seguito dopo qualche mese da una polmonite che fu superata felicemente. Un terzo attacco di poliartrite, che durò circa due mesi, colpì la paziente nei primi giorni dello scorso anno (1930) e guarì senza lasciare postumi degni di nota. A parte le manifestazioni artritiche, la paziente è stata sempre bene. Ha avuto tre gravidanze a termine, nessun aborto: due figli sono viventi e sani. È da notarsi che la paziente durante il periodo gravidico andava soggetta con grandissima frequenza ad abbondanti epistassi, che scomparivano a parto avvenuto.

L'attuale malattia sarebbe cominciata subdolamente più di un anno fa (febbraio 1930) subito dopo l'ultimo attacco poliartritico. La malata cominciò ad avvertire in quell'epoca *un dolore al fianco destro* che, secondo le sue affermazioni, dalla regione renale si irradiava in avanti, mai in basso verso la radice della coscia. Il dolore era sopportabile ma aveva spesso notevoli esacerbazioni coi movimenti del tronco, con la tosse, con lo starnuto. Inoltre, pur essendo continuo, spesso si attenuava di modo che la paziente lo trascinò per tutto l'anno 1930, senza annettervi molta importanza e solo ai primi del gennaio 1931, si indusse a consultare un medico il quale, poichè la paziente aveva notato qualche volta renella nelle urine, attribuì il dolore ad una calcolosi renale e consigliò bagni caldi. La malata ritrasse apparente miglioramente dai bagni caldi e, messa sull'avviso, notò che le orine contenevano spesso notevole quantità di renella: essa emise anche due piccoli calcoletti, sicchè tutto sembrava confermare l'ipotesi che il dolore fosse da attribuirsi a calcolosi renale. Osservata in quell'epoca al nostro Ambulatorio chirurgico, era stata consigliata di entrare in ospedale per un periodo di osservazione: ma essa preferì attendere qualche tempo, in vista del giovamento avuto dai bagni caldi, benchè i dolori al fianco persistessero coi caratteri già riferiti.

Verso la fine di gennaio la paziente cominciò a notare una certa *debolezza all'arto inferiore destro*, alla quale tuttavia non dette soverchia importanza. Tale disturbo andò però aumentando gradatamente finchè ai primi di aprile la paziente trascinava pesantemente l'arto stesso, riuscendo con fatica a camminare. Essa aveva già notato in quell'epoca che *quando entrava nel bagno caldo avvertiva pochissimo il senso di calore all'arto inferiore sinistro* in confronto col resto del corpo. A parte tali disturbi, essa dichiarava di non aver avuto mai febbre negli ultimi tempi, di avere funzioni digestive normali, ma da qualche tempo notevole stipsi. Aveva anche qualche difficoltà nella minzione, perchè doveva un po' sforzarsi.

Impressionata per l'aggravarsi dei disturbi, la malata si presenta il giorno 20 aprile 1931 in tali condizioni al nostro esame.

Esame obbiettivo. — Trattasi di donna in condizioni generali buone, in ottimo stato di nutrizione, con pannicolo adiposo molto sviluppato: è notevole il colorito quasi cianotico delle labbra e dei pomelli. Non esistono edemi nè esantemi. Temperatura normale; polso regolare, un po' frequente, a pressione discreta. Decubito indifferente. Lingua detersa. Nulla di notevole all'apparato linfo-ghiandolare. L'esame dell'apparato respiratorio non presenta nulla d'importante. Il cuore appare nei limiti normali. All'ascoltazione il 1° tono è seguito da leggero rumore di soffio alla punta e alla base; il 2° tono è rinforzato alla base, specie sulla polmonare.

L'addome è voluminoso ma trattabile e indolente in tutti i quadranti. Gli organi ipocondriaci appaiono nei limiti normali. La palpazione delle regioni renali non dà reperto degno di nota. Negativa la pressione sui punti renali tanto a destra che a sinistra.

Esame del sistema nervoso. — Oculomozione (mono- e binoculare) normale. Non esiste nistagmo. Nulla di notevole a carico dei muscoli innervati dal faciale e dall'ipoglosso: velopendolo normale. Nessun disturbo del linguaggio sia formale che sostanziale. Masticazione e deglutizione normali.

L'esame della motilità passiva ed attiva dei muscoli del collo e degli arti superiori non fa rilevare nulla di abnorme: non esiste atassia statica (tremori) nè dinamica. Anche i movimenti del tronco (per quanto un po' impacciati per la mole della paziente, che è molto grossa) appaiono normali: talora però si risveglia o si accentua con queste manovre il dolore al fianco destro, dalla spina dorsale sino al limite dell'addome. Agli arti inferiori i movimenti passivi sono tutti possibili e completi: il tono muscolare è aumentato ma non in misura notevole, perchè non s'incontra una resi-

stenza molto vivace. *I movimenti attivi dell'arto inferiore destro sono invece molto limitati.* La forza che occorre per opporsi alla flessione della coscia e all'estensione della gamba da questo lato è molto scarsa. La paziente non è capace di sollevare l'arto inferiore destro dal piano del letto. A sinistra la forza è ben conservata e la paziente esegue bene tutti i movimenti.

I riflessi tendinei e periostei degli arti superiori sono normali. Agli arti inferiori esiste clono della rotula e del piede a destra, ma il riflesso rotuleo è vivacissimo anche a sinistra ed al piede sinistro si nota un accenno al clono. Esiste Babinski ed Oppenheim a destra: alluce plantare a sinistra. I riflessi addominali superiori sono presenti: gli inferiori non si riesce a provocarli. Riflessi corneali e congiuntivali, normali sia a destra che a sinistra.

L'esame della sensibilità non fa rilevare nulla di notevole sino alla regione inguinale. *A sinistra,* da circa due dita sopra la piega inguinale in basso, si nota una *evidente e spiccata diminuzione della sensibilità termica e dolorifica* che si accentua ancora nelle parti più basse dell'arto inferiore. Nessun disturbo apprezzabile a carico del senso di posizione. La sensibilità tattile è bene conservata mentre si nota che su tutto l'arto inferiore di destra essa è leggermente diminuita, essendo intatta invece la sensibilità termica e dolorifica (*dissociazione della sensibilità a tipo siringomielico*). Al limite superiore della regione inguinale sinistra, ipoestesica per il senso dolorifico e termico, si nota una piccola striscia longitudinale iperestesica, che si prolunga sul fianco sinistro.

La compressione sul decorso dei tronchi nervosi periferici non riesce dolorosa, come la pressione e la percussione sulla colonna vertebrale non lasciano rilevare zone di netta dolentia; non esiste rigidità spinale. Nessun segno di lesione cerebellare: *Romberg* assente. L'andatura della paziente è caratterizzata dal fatto che essa trascina l'arto inferiore destro e si deve appoggiare da questo lato per fare qualche passo.

L'*esame dei sensi specifici* e l'*esame psichico* risultano negativi.

Esami praticati. — L'esame dell'orina è negativo. Nel sedimento si nota solo gran quantità di urati ed anche cristalli di acido urico.

Pressione del sangue (Pachon): Mx.: 175; Mn.: 105.

L'*esame emocitometrico del sangue e di uno striscio* dà reperto normale.

La radiografia della colonna vertebrale e delle regioni renali esclude lesioni ossee e non mette in rilievo ombre sospette di calcoli.

Ecco dunque un quadro morboso ben netto: *emiparaplegia spastica destra, accompagnata da disturbi della sensibilità dissociata a tipo siringomielico all'arto inferiore sinistro e da incipienti disturbi degli sfinteri* (*stipsi e orinazione forzata*). La sindrome realizzava in modo completo il quadro dell'emisezione midollare (sindrome di Brown-Séquard) e non spenderemo inutili parole per dimostrare che l'affezione non poteva dipendere che da una lesione organica localizzata nel midollo spinale. L'altezza della lesione non era neppure difficile ad essere accertata, almeno in misura approssimativa. Il limite superiore del disturbo della sensibilità a sinistra corrispondeva, secondo gli schemi di Sherington, alla prima radice lombare: *la lesione doveva pertanto essere localizzata* almeno due segmenti più in alto e cioè *verso il decimo segmento midollare dorsale.* Questo sistema di localizzazione, almeno per quel che riguarda l'indagine clinica, può essere sufficiente e corrisponde abbastanza bene: vedremo come ai fini della terapia chirurgica debba essere integrato per maggior sicurezza da indagini più precise. Dunque, sindrome spinale di Brown-Séquard per lesione della metà destra del midollo, localizzata verso il decimo segmento dorsale. Anche l'esame dei riflessi addominali, benchè il loro comportamento sia da vagliarsi con molta prudenza, sembrava confermarlo: erano presenti i superiori (IX nervo intercostale-Dinkler), assenti i medi e gl'inferiori (X-XII). Questi rilievi apparivano abbastanza semplici in confronto del problema più difficile ed oscuro, l'accertamento cioè della natura della lesione midollare. A tale fine era importante analizzare il decorso della affezione. Tenendo conto

della successione dei fenomeni morbosi, non v'era dubbio per noi che il dolore insorto circa un anno prima dei disturbi della sfera motoria ed attribuito ad una calcolosi renale destra, testimoniasse invece una irritazione radicolare e costituisse da solo la sintomatologia del primo periodo della malattia. Certo la eliminazione di renella e di piccoli calcoli rappresentava una coincidenza eccezionale, che aveva contribuito non poco a sviare l'attenzione della malata e del medico. Se veniamo tuttavia ad esaminare più da vicino questo dolore che la paziente accusava da circa un anno al fianco destro, troviamo elementi che male si prestano ad individuare la fisionomia dei dolori da calcolosi. La paziente aveva negato sempre che il dolore, nelle esacerbazioni notevoli che presentava ad intermittenza, si irradiasse in basso verso la vescica: il dolore si partiva invece dalla regione bassa dorsale — presso il rene — e correva in avanti *a fascia*, arrestandosi alla regione laterale dell'addome. Per quanto fosse quasi continuo, si notavano delle esacerbazioni con la tosse, con lo starnuto e sovratutto con i movimenti della colonna vertebrale, tanto che la paziente lo avvertiva spesso solo nel mettersi seduta nel letto e nel fare certi movimenti, mentre si calmava sino quasi a non essere avvertito, quando essa era distesa sul letto. Questi rilievi ci sembravano sufficienti per individuare nelle sofferenze accusate dalla paziente il carattere dei dolori radicolari. Tuttavia nessuno vorrà negare che il trovarsi davanti una paziente di indiscutibile costituzione artritica, con dolori quasi continui ad un fianco, intramezzati con esacerbazioni, la quale presenti eliminazione di renelle e di piccoli calcoli, possa con grande facilità indurre in errore l'osservatore che sarà portato ad attribuire molto semplicemente le sofferenze ad una leggera calcolosi renale, dispensandosi dall'esaminare più da vicino i caratteri del dolore.

Ma anche individuata come dolore radicolare la sofferenza accusata dalla paziente, le difficoltà diagnostiche nel primo periodo della malattia erano tutt'altro che sorpassate. Si sa che una radicolalgia può essere l'espressione di una quantità di processi morbosi che non è sempre facile, anche con un accurato esame clinico, poter nettamente individuare e differenziare. Senza entrare in più minuta analisi, ricorderemo le *radicoliti da artrite vertebrale* di osservazione tutt'altro che rara (un malato di questo genere era nel nostro reparto contemporaneamente alla malata in questione) e che nel nostro caso non potevano essere lasciate fuori discussione quando si tenesse conto che la paziente aveva cominciato ad avvertire il dolore al fianco dopo il terzo attacco di poliartrite reumatica, che aveva colpito gravemente anche la colonna vertebrale. Ecco un'altra causa di errore che, anche dopo l'eliminazione della presunta calcolosi, poteva trovare almeno una certa giustificazione nella storia della nostra malata. Vero è che al momento del nostro esame queste difficoltà potevano ritenersi sorpassate perchè le manifestazioni del deficit motorio stavano ad indicare *in modo sicuro* che il processo morboso, iniziatosi con un dolore a tipo radicolare e protrattosi con questo solo sintoma per circa un anno, aveva finito per compromettere anche il midollo, determinando con la soppressione della funzione della metà destra, una netta sindrome di Brown-Séquard.

Non discuteremo ulteriormente prima di dichiarare che il processo morboso al quale rivolgemmo la nostra attenzione ad esame clinico espletato, fu il *tumore spinale extramidollare*: ci parve che l'analisi dei sintomi e del decorso morboso ci portasse con la massima probabilità verso questa con-

clusione. Ci bisognava però di poter dimostrare sicura tale affermazione, confortandola con tutti gli esami necessari, giacchè sindromi di Brown-Séquard per emilesione midollare sono di osservazione frequente anche per altri processi morbosi.

La meningomielite luetica, sia come localizzazione, sia come quadro clinico non è raro che decorra con i segni presentati dalla nostra malata: ne abbiamo osservato un caso tipico in un uomo di 30 anni, guarito poi molto rapidamente con iniezioni endovenose di bismuto colloidale. Ma, a parte il reperto delle reazioni sierologiche e dell'esame del liquor, il decorso in questi casi è in genere più rapido ed il dolore, a meno che non si tratti di una gomma meningea circoscritta, più diffuso. Nel caso accennato in circa due mesi si era giunti al quadro di una sindrome classica di Brown-Séquard, che poi si era estesa in circa 15 giorni sino alla paraplegia completa ed alla paralisi vescicale. Nella nostra malata, invece, il processo datava sicuramente da almeno 14 mesi: si vede quanto notevole sia il divario già nell'andamento stesso della forma morbosa, benchè non debba tacersi che esistono rari processi luetici della dura madre spinale a decorso più lento, non differenziabili col solo esame clinico dal tumore.

Una forma di compressione da *morbo di Pott* o da *lesioni neoplastiche delle vertebre* abbiamo già accennato come non potesse prendersi in seria considerazione per la negatività dell'esame clinico e radiografico della spina dorsale. Vogliamo però aggiungere a questo proposito come l'esame radiografico non permetta sempre di escludere *in modo sicuro* un processo di meningomielite tubercolare. Non è raro che esami negativi, anche praticati da radiologi di grande esperienza, possano essere smentiti dall'ulteriore decorso clinico. Ricordo un caso di lesione midollare dorsale-superiore, decorso anch'esso in un primo tempo coi segni dell'emisezione midollare, preceduta da dolori radicolari, riconosciuto solo all'autopsia per un processo di meningomielite tubercolare, secondario a lesione specifica molto limitata di una lamina quadrilatera. Insistiamo quindi sul concetto che non tanto il quadro clinico, quanto il decorso lento e progressivo della forma morbosa ci facevano ritenere di essere davanti ad una compressione da tumore spinale extramidollare. Gli esami più dimostrativi per rafforzare questa convinzione sono, come ognuno sa, l'*analisi del liquor* e *la mielografia lipiodolica*: essi vennero eseguiti contemporaneamente per evitare eccessivi e non necessari fastidi alla paziente.

L'*esame radiografico* (prof. Meldolesi e dott. Volpe) viene praticato dopo iniezione doppia di olio iodato, cioè dopo immissione di olio iodato leggero (*radiopol* Erba 10 %) al di sotto del presunto ostacolo e olio pesante (*radiopol* 25 %) al disopra di esso. Dalla *prima puntura*, eseguita nel terzo spazio lombare, fuoriesce a gocce liquido limpido, a pressione discreta (circa 25 all'apparecchio di Claude) che però rapidamente rallenta il ritmo sino a cessare completamente dopo 5-6 cc.; si iniettano allora 5 cc. di radiopol leggero. *Una seconda puntura*, praticata subito dopo nel sesto spazio dorsale, dà esito a liquido chiaro a pressione forte, con goccie molto ravvicinate (circa 40 dell'app. Claude). Dopo la fuoruscita di 8-9 cc. di liquor si iniettano 5 cc. circa di radiopol pesante. Le due punture e l'immissione di radiopol vengono tollerate dalla paziente senza notevoli disturbi. Il *liquor estratto con la prima puntura* (p. lombare) *non differisce affatto, sia all'esame chimico che microscopico, dal liquor estratto con la seconda puntura*

(p. dorsale). Albumina normale: Nonne e Pandy negative. Nel sedimento 1-2 cellule per mmc. La R. W. è negativa.

Non esisteva quindi nel liquor rimasto al di sotto del supposto ostacolo, nessuna delle alterazioni (*dissociazione albumino-citologica*, *xantocromia*, ecc.) che sono state descritte nel bloccaggio della cavità perimidollare. Nonostante questo reperto, già il risultato delle due punture poteva far pensare che con ogni verosimigilianza un ostacolo doveva esistere in corrispondenza della

Fig. 1.

zona dorsale inferiore, indicata dall'esame clinico come sede della lesione: non poteva spiegarsi diversamente il fatto che mentre il liquor aveva cessato di fluire dall'ago infisso nel terzo spazio lombare, usciva invece a forte pressione dall'ago infisso subito dopo nel sesto spazio dorsale. D'altra parte i radiogrammi del segmento dorsale, eseguiti in posizione semiseduta, mostravano che l'*olio iodato si era arrestato a livello della decima vertebra dorsale.* Il mezzo di contrasto riempiva lo speco vertebrale in tutta la sua larghezza e la parte inferiore dell'ombra lipiodolica mostrava un contorno emicircolare concavo in basso che si modellava come sopra uno stampo e nella parte destra arrivava più in alto che a sinistra. Questo reperto era rilevabile tanto nei radiogrammi in posizione dorso-vertebrale (fig. 1), quanto

in quelli in posizione laterale (fig. 2). L'arresto della colonna opaca nel punto sopradetto rimase costante in tutti i controlli periodici eseguiti per una settimana ed anche dopo il primo intervento (vedi sotto). Il tentativo di delimitare inferiormente la zona midollare compressa con la *lipodiagnosi ascendente* riuscì infruttuoso anche dopo aver trattenuto la paziente in posizione di Trendelemburg per 12 ore. A parte qualche disturbo (cefalea nucale, qualche conato di vomito) tale incomoda posizione fu sopportata dalla paziente, ma anche con questo tentativo la colonna opaca rimase nel cul di

FIG. 2.

sacco sacrale come nel primo giorno, senza che si verificasse nessun movimento ascendente di essa: fatto verosimilmente dovuto all'aderenza dell'olio iodato alle meningi per la troppo scarsa quantità di liquor cefalorachidiano rimasto dopo la puntura lombare bassa.

La mielografia lipiodolica confermava dunque che un ostacolo esisteva senza alcun dubbio nella cavità perimidollare con divisione della cavità stessa in due sezioni: e la localizzazione radiografica corrispondeva perfettamente alla zona nella quale l'indagine clinica indicava la presenza di un processo morboso che comprimeva dall'esterno il midollo. Senza ri-

petere quanto abbiamo già detto per escludere la natura flogistica cronica, luetica o tubercolare, del processo stesso (R. W. negativa, liquor normale, ecc.) possiamo aggiungere che anche una *pachimeningite ipertrofica cronica* ci sembrava pochissimo probabile sia per la sede dorsale sia per il fatto che, come stava a dimostrare il quadro clinico, il processo morboso doveva essere molto circoscritto e localizzato nella metà destra del midollo spinale e l'accrescimento doveva essere stato abbastanza lento se dopo 14 mesi la paziente avvertiva il dolore radicolare sempre a destra e la sindrome indicava una lesione limitata alla metà destra del midollo. Si sarebbe potuto obiettare per quel che riguardava la nostra ipotesi di tumore spinale, che il liquor estratto dalle due sezioni della cavità rachidiana non solo non presentava alcuna differenza all'esame chimico e microscopico, ma appariva del tutto normale. Senonchè è ormai pacifico che i criteri derivanti dalla composizione del liquor nulla hanno di patognomonico e, anche presenti, non permettono per sè stessi, ma solo quando vengano convalidati dagli altri elementi (prova lipiodolica) di orientarsi verso la diagnosi di tumore.

Un processo morboso decorso per molti mesi con dolore radicolare fisso alla base dell'emitorace destro, poi con segni di lesione della metà destra del midollo dorsale inferiore, con liquor normale, R. W. negativa portava dunque con molta verosimiglianza alla diagnosi di tumore spinale extramidollare: la mielografia lipiodolica, confermando nella zona lesa clinicamente la presenza di un ostacolo permanente, permetteva di localizzare in modo preciso la sede del tumore ai fini della terapia chirurgica.

Poichè il decorso dell'affezione morbosa (periodo radicolalgico, poi segni di compressione midollare) ci portava ad ammettere, escludendo l'origine intramidollare, che il tumore fosse bene aggredibile sulla faccia posteroesterna destra del midollo, in corrispondenza della decima vertebra dorsale, abbiamo creduto indicato l'intervento chirurgico che fu accettato dal primario chirurgo ed eseguito prontamente in 12ª giornata di degenza (3 maggio).

Operazione (prof. Caravani). — Etere-narcosi regolare. Incisione lunga circa 12 cm. sulla linea delle apofisi spinose con centro sulla decima apofisi dorsale; scollamento rapido dei muscoli delle docce paravertebrali con lo scalpello di Mac-Ewen. L'emostasi è indaginosa ma infine riesce perfetta.

Si abbattono le apofisi spinose della 9ª, 10ª e 11ª dorsale e le corrispondenti lamine in parte con la sgorbia, in parte con pinze ossivore varie (Dalgreen, Montenovesi, ecc.). Il midollo scoperto ampiamente non presenta all'ispezione elementi degni di nota: non si osservano su di esso e non si avvertono pulsazioni, ma si ritiene di non tener gran conto di questo fatto, poichè le condizioni della paziente si sono molto aggravate per lo chok e la pressione è talmente bassa che il polso è appena percettibile. Per tale ragione si decide di sospendere l'atto operativo e di aprire la dura-madre in un 2° tempo. Si lascia un piccolo stuello in sito si accostano con punti in catgut i muscoli delle docce paravertebrali, con seta la cute. La malata viene messa in una doccia di Bonnet.

Decorso regolare afebbrile. Ematuria (da urotropina iniettata prima dell'atto operativo per via endovenosa) che dura due giorni. La paziente avverte un leggero miglioramento sia dei fenomeni sensitivi che motori degli arti inferiori. Stipsi e ritenzione di urina per la quale si lascia un catetere in vescica per due giorni. Dopo tre giorni (7 maggio) si procede al 2° intervento.

2° *Atto operativo* in etere-narcosi regolare. Riaperta la breccia già praticata ed assicuratosi dell'emostasi, il chirurgo apre la dura madre nel punto mediano e cade sopra una massa tumorale in gran parte molle, di colorito rosso-scuro con qualche zona più chiara e più dura, aderente alla faccia interna della dura madre da una parte, al midollo dal-

l'altra. Il tumore oltrepassa di poco la linea mediana e si estende sopratutto lateralmente verso destra in modo che il midollo oltre che schiacciato appare anche notevolmente spostato verso sinistra (fig. 3); in altezza la neoformazione si estende per circa 3 cm. Il distacco è facile ma per la friabilità il tumore viene tolto a piccoli pezzi, rispettando i fascetti delle radici posteriori che appaiono al di sotto. Lo scolo di liquido cefalorachidiano durante l'intervento è scarso. L'emostasi è buona.

Sutura accurata della dura madre a sopragitto in catgut, muscoli idem, aponevrosi e cute in seta.

Esame istologico (prof. Nazari).

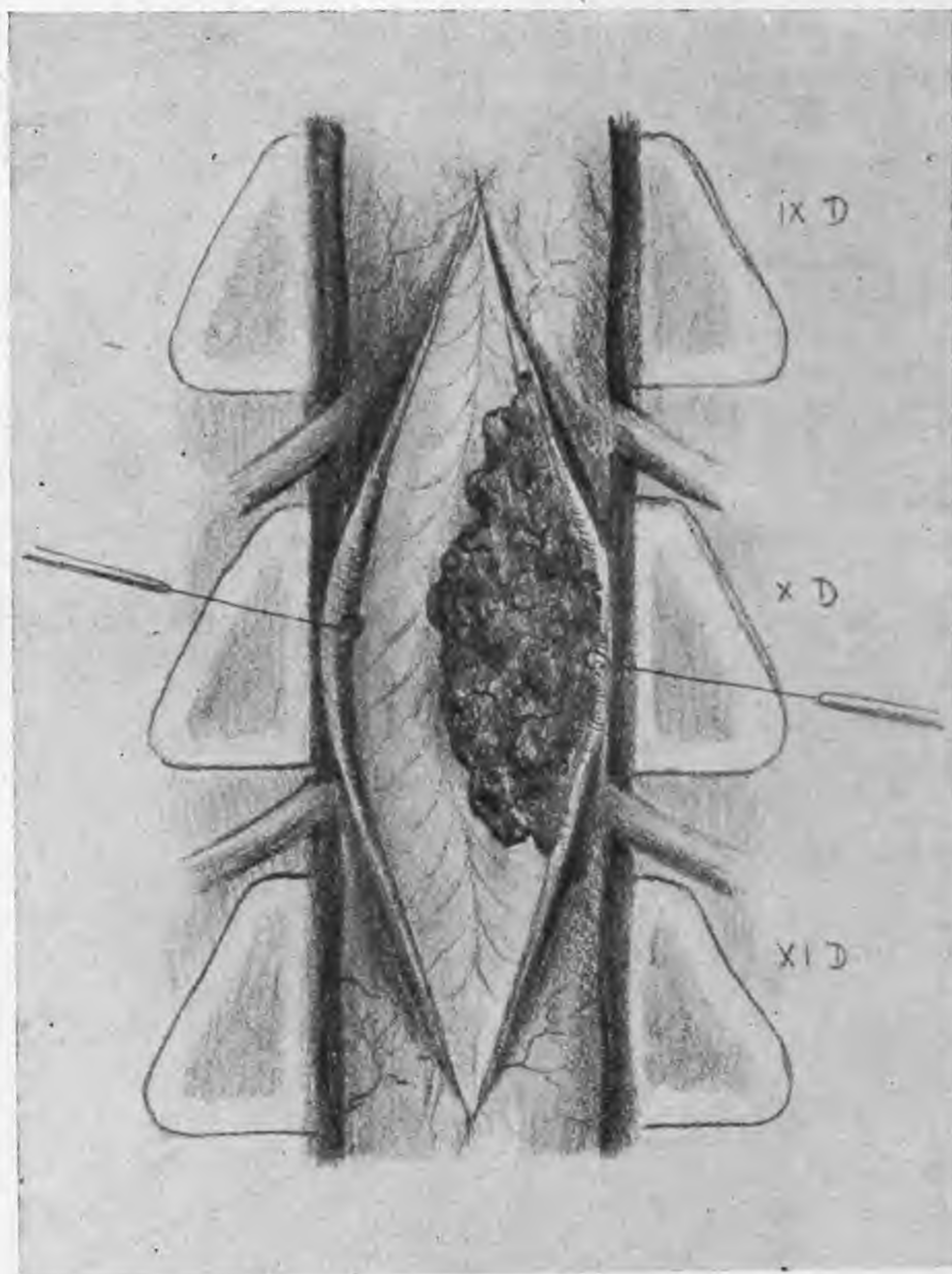



Fig. 3.

L'esame istopatologico dei frammenti del tumore della meninge spinale (inclusi in paraffina e colorati con ematossilina-eosina) ha dimostrato che il tumore stesso è costituito da fasci di cellule piatte, con nucleo allungato, del tipo delle cellule endoteliali, con scarsissima sostanza intercellulare, e da uno stroma connettivale fibroso tenue.

Molte delle cellule endoteliali, specialmente in vicinanza dei vasi, presentano una disposizione a strati concentrici costituenti piccole sfere, alcune delle quali sono formate da cellule d'aspetto normale, altre da cellule che hanno subito la degenerazione ialina, altre infine, più numerose, con calcificazione centrale.

Il tumore è riccamente vascolarizzato, tanto da presentare in alcuni punti un aspetto angiomatoso; in qualche tratto si notano anche limitate infiltrazioni emorragiche.

Dai caratteri suesposti si deduce la diagnosi istopatologica di *endotelioma psammoso* della meninge spinale.

Il decorso post-operatorio è regolare con scarse elevazioni della temperatura. La pa-

ziente, dopo un primo clistere, vuota regolarmente il retto e la vescica. Già *dal secondo giorno la malata comincia a muovere l'arto inferiore destro e avverte gli stimoli termici e dolorifici a sinistra*: si lamenta però di dolentia generale e di iperalgesia della metà inferiore del corpo.

9 *Maggio*: Comparsa del flusso mestruale. Orinazione e defecazione normale. Per quanto fortemente indolenzita dalla prolungata posizione supina su letto duro, la paziente può muovere l'arto inferiore destro e riesce a sollevarlo dal piano del letto: forza discreta ai piedi Babinski scomparso. Riflessi rotulei vivaci, riflessi achillei idem, con qualche scossa clonica che si esaurisce rapidamente. La dissociazione della sensibilità a sinistra è scomparsa. Si nota la persistenza della iperalgesia generalizzata alla metà inferiore del corpo.

12 Maggio: La sindrome di Brown-Séquard è completamente scomparsa: persiste iperalgesia alla metà inferiore del corpo. Da due giorni la paziente avverte *senso di formicolio e dolore spiccato nel territorio della 1ª e 2ª radice sacrale sinistra, meno nel territorio della 3ª e 4ª radice sacrale sinistra*. Motilità destra buona con movimenti sempre più estesi.

19 *Maggio*: La paziente si alza per la 1ª volta e cammina discretamente, dimostrando di avere forza e motilità completa degli arti, si stanca però molto presto; è molto infastidita dalla sindrome irritativa nel territorio delle 4 radici sacrali a sinistra, sempre persistente.

25 *Maggio*: Da due giorni si sono iniziati *formicolio e dolori anche nel territorio delle radici sacrali a destra: si è costituita così una completa sindrome irritativa della cauda equina con disturbi subiettivi* (parestesie e dolori) *a sella e nelle regioni posteriori e antero-esterne delle gambe*. Una radiografia della regione dorso-lombare ha dimostrato che, eliminato l'ostacolo dorsale costituito dal tumore, quasi tutta la massa lipiodolata si è accumulata nel cul di sacco sacrale, con scomparsa dell'ombra dorsale osservata prima dell'intervento: si nota solo la persistenza nella regione dorsale inferiore di una corona di goccioline situate nelle parti laterali e lungo i fori di coniugazione.

6 *Giugno*: Condizioni generali buone. La paziente cammina bene da sola e non presenta all'esame della motilità degli arti inferiori disturbi apprezzabili, sia per la completezza dei movimenti, sia per la forza che appare eguale ai due lati. Non esiste Babinski. I riflessi tendinei sono vivaci con leggero accenno al collo del piede. Orinazione e defecazione normale. I riflessi addominali sono presenti d'ambo i lati. Nessun accenno alla precedente dissociazione della sensibilità a sinistra. Esiste tuttora, con grave fastidio della paziente, la sindrome completa della cauda equina già riferita, con dolenzia anche alla regione sacrale e qualche accenno a compromissione delle ultime radici lombari (regione del ginocchio e regione inferiore della coscia).

La paziente rimane ancora in ospedale un mese, durante il quale i fenomeni accennati vanno gradatamente attenuandosi. Al momento dell'uscita non residuano che dolori poco accentuati alla regione dorso-lombare e lungo la faccia posteriore degli arti inferiori, che disturbano poco la paziente.

Una radiografia della regione sacrale ha mostrato ancora nel cul di sacco la *persistenza della colonna di olio iodato con piccole goccie lungo le radici della cauda*. Nulla di notevole si aggiunge in seguito, tranne che nella prima decade di agosto la paziente, al comparire del flusso mestruale, viene presa di improvviso da intensi dolori, alla regione inferiore del rachide che si irradiano lungo gli arti, venendo così a ricostituire acutamente la sindrome già presentata. Tosse, starnuto e movimenti aggravano fortemente i dolori: esistono talora leggere scosse cloniche alle gambe, formicolio, ecc. Una puntura lombare dà esito, dopo qualche giorno, a liquido xantocromico, con aumento di albumina e di globulina. I disturbi più notevoli si attenuano però durante qualche settimana: i dolori residui alla regione sacrale scompaiono dopo alcune applicazioni di diatermia, sicchè ai primi di ottobre la paziente appare completamente ristabilita e non presenta alcun disturbo nè della sfera motoria nè della sfera sensitiva.

Una radiografia della colonna vertebrale praticata dopo circa 7 mesi dall'intervento mostra la scomparsa della massa lipiodolica sacrale, mentre qualche coroncina di gocciole persiste alla regione dorsale inferiore e lungo i fori di coniugazione ove la paziente, specie nelle ore notturne, avverte una discreta dolenzia.

Il caso da noi illustrato viene a confermare una volta di più le gravi difficoltà e le molteplici cause di errore che nella diagnosi dei tumori spi-

nali si presentano al medico nel periodo radicolalgico. Nella nostra malata infatti sia una calcolosi renale destra, sia una radicolite da artrite vertebrale potevano apparire con ogni verosimiglianza la causa della sindrome dolorosa. La prima ipotesi era solidamente poggiata sulla costituzione artritica famigliare, sulla sede del dolore e sulla frequente emissione di sabbia renale e di calcoletti; la 2ª ipotesi, una volta identificata come dolore radicolare la sofferenza della paziente, poteva apparire probabile a chi avesse considerato che il dolore era comparso dopo un grave attacco di artrite vertebrale. Certo, al momento del nostro esame queste difficoltà diagnostiche erano già scomparse per l'insorgenza dei segni midollari, che venivano a chiarire il decorso e la natura dell'affezione morbosa. Ma la diagnosi, una volta messi sull'avviso dal dolore radicolare localizzato, poteva essere precisata molto prima, senza dover ricorrere alla laminectomia esplorativa (molto discutibile!), praticando le indagini capaci di confermare il sospetto di tumore spinale extramidollare. A tale fine, senza contare la lunga serie delle ricerche sul liquor (pressione, aspetto, composizione, ecc.) utili nel loro insieme, ma nessuna avente carattere patognomonico, la diagnostica ha ormai a sua disposizione con la mielografia lipiodolica un mezzo di indagine di sicuro valore, capace di precisare la sede di un ostacolo nel canale rachidiano, anche prima che i segni del deficit midollare vengano a chiarire la natura del processo morboso. Qualche voce discorde (De Martel, Soques, Guillain, ecc.) non toglie valore a quanto viene dalla maggioranza degli AA. affermato: purchè eseguita con perfetta tecnica e adeguatamente interpretata (arresto della gran massa lipiodolata *con sede e forma costante per più giorni*) la prova di Sicard costituisce attualmente il miglior mezzo per confermare, sulla guida dell'esame clinico, la presenza dell'ostacolo nel canale rachidiano e per precisare la sede della lesione, indispensabile all'opera del chirurgo. Così anche nel nostro caso, se i risultati della doppia puntura spinale, praticata sopra e sotto il presunto ostacolo, stavano già ad indicare che esisteva nella zona indicata dall'esame clinico un ostacolo alla circolazione del liquor, la precisa localizzazione rispetto alle vertebre, necessaria all'intervento chirurgico fu stabilita con la mielografia lipiodolica. Tale precisazione, sempre importantissima, è addirittura indispensabile quando, prima dell'insorgenza dei segni del deficit midollare, tutta la sindrome si compendia nel dolore radicolare, che può irradiarsi anche in altre zone lontane dalla sede del tumore. È infatti accaduto in questi casi che col solo esame clinico si è diagnosticata una localizzazione che non corrispondeva a quella vera, precisata in seguito dalla mielografia lipiodolica: donde la decisiva importanza della prova di Sicard.

Quanto alla possibilità di sequele dannose, è noto come al lipiodol venga attribuito l'inconveniente di rimanere troppo tempo nel canale midollare e di riuscire non del tutto innocuo per le meningi. In realtà non sono noti casi in cui il lipiodol nelle dosi usuali (da 2 a 5 cc.) abbia determinato sindromi di meningite asettica, capaci di provocare disturbi importanti e di lunga durata. Dobbiamo appunto per questo far rilevare che nel nostro caso la prova lipiodolica provocò un grave inconveniente.

Quando, dopo l'asportazione del tumore, l'olio iodato sovrastante all'ostacolo si raccolse in gran parte in fondo al canale lombo-sacrale, aggiungendosi alla massa già ivi stagnante, una grave sindrome irritativa meningea e radicolare insorse, invadendo tutto il territorio della cauda, prima a

sinistra poi a destra, provocando dolori vivissimi e ostacolando per circa 4 mesi la guarigione. Che fosse il lipiodol la causa della grave sindrome a noi non sembra dubbio; l'iperestesia e la dolorabilità con invasione progressiva del territorio della cauda s'iniziarono con l'accumulo della massa lipiodolica nel cul di sacco lombo-sacrale e corrisposero in seguito all'invasione dell'olio iodato, ben visibile all'esame radiografico, lungo le radici della cauda stessa. Il processo di regressione durato a lungo fu disturbato anche da una emorragia meningea spinale, insorta nel periodo mestruale, con riacutizzazione di tutti i fenomeni dolorosi. Evidentemente la massa di olio iodata iniettata (circa 10 cc.) era eccessiva. In genere una quantità di 5 cc., con la quale noi abbiamo avuto in un altro caso egualmente una sindrome d'irritazione meningea di breve durata, sembra più che sufficiente allo scopo e non dovrebbe essere sorpassata. Tuttavia anche nel nostro caso in definitiva i gravi disturbi scomparvero, il che viene a confermare l'innocuità del metodo.

Un ultimo rilievo ci sembra ancora di dover fare: l'esito dell'intervento è stato ottimo, benchè la notevole compressione e l'accentuato spostamento del midollo durassero da almeno 14 mesi. A questo proposito torna in campo il diverso grado di resistenza che il midollo spinale offre alla compressione da parte dei tumori extramidollari, resistenza molto notevole per un tessuto così altamente differenziato.

Su tale argomento, molto importante anche dal punto di vista pratico, ha insistito Cesa Bianchi al Congresso di Medicina Interna del 1928, richiamando l'attenzione sulla distinzione tra *resistenza meccanica* e *resistenza funzionale* o *biologica* del midollo spinale, la prima in rapporto con la causa determinante la compressione, la seconda in rapporto con la struttura e con le condizioni del midollo. La variabilità di questa ultima resistenza spiega come si possa trovare una notevole compressione e deformazione del midollo per grossi tumori quando le manifestazioni cliniche sono ancora lievi, mentre si sono osservate sindromi gravi insorte nel periodo di pochi mesi od anche rapidamente per tumori molto piccoli, incapaci di determinare la sindrome in via puramente meccanica (Cesa Bianchi, Antonelli, ecc.). Tale importante questione si riconnette alla necessità dell'intervento precoce, previa tempestiva e precisa diagnosi, senza fare eccessivo affidamento sulla resistenza del midollo e senza attendere l'aggravarsi delle manifestazioni cliniche.

Macerata, 3 dicembre 1931.

RIASSUNTO.

L'A. illustra un caso di tumore spinale extramidollare della regione dorsale inferiore, decorrente con sindrome classica di Brown-Séquard, in cui la diagnosi, precisata in base all'esame clinico e confermata dalla mielografia lipiodolica, fu subito seguita da intervento con pronta e completa scomparsa del quadro morboso. Il decorso post-operatorio fu però disturbato da una grave sindrome di irritazione della cauda equina, imputabile, secondo l'A., al lipiodol, che durò a lungo ma guarì senza lasciare relitti apprezzabili. Da notarsi la circostanza che il lungo periodo radicolalgico (circa 1 anno) era stato erroneamente attribuito ad una nefrolitiasi per il fatto che la paziente aveva frequentemente emesso renella e piccoli calcoli uratici.

BIBLIOGRAFIA.

ANTONELLI G. *Due casi atipici di paraplegia ad inizio apoplettiforme*. Policlinico, Sez. Mad., 1931, n. 4.
CESA BIANCHI. Policlinico, Sezione pratica, 1928, pag. 17-22.
DÉJERINE. *Sémiologie des affections du système nerveux*. Masson et C.ie, Paris, 1914.
DELAGENIÈRE. Paris Médical, 1930, n. 32.
DOMINICI L. *La chirurgia dei tumori spinali*. Relazione al 35° Congresso della Soc. it. di chirurgia, 1928.
JACARELLI E. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, 1930, n. 33.
OPPENHEIM H. *Trattato delle malattie nervose*, vol. I.
PONTANO T. *La diagnosi di tumori spinali nello stadio radicolalgico*. Policlinico, Sez. Med., n. 4, 1931.
SCHUPFER F. *I tumori del midollo spinale*. Relazione al 34° Congresso di medicina interna, 1928.

IV.

CLINICA MEDICA GENERALE E SEMEIOTICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI.
Direttore: prof. GIUSEPPE ZAGARI.

Sull'occlusione lenta delle arterie coronarie.

(Contributo clinico ed anatomo-patologico).

Dott. GIOVANNI CATALDI, assistente volontario.

L'occlusione del ramo principale di una arteria coronaria può determinarsi — come è noto — lentamente o in maniera acuta.

La sindrome dell'occlusione acuta è stata ben chiarita in questi ultimi tempi specialmente per opera della scuola americana.

Poco si è scritto invece sull'occlusione lenta.

Sfogliando la letteratura a riguardo, vediamo che i casi pubblicati non sono numerosi: due casi di Glahn, uno di Plaut ed uno di Petren Ture, nei quali la circolazione del cuore era affidata alla coronaria sinistra; uno di Grätzer nel quale si era avuta occlusione della coronaria sinistra. Un caso molto interessante è quello illustrato da Leary e Wearn, nel quale fu riscontrata l'occlusione di tutte e due le coronarie, restando affidata la nutrizione del cuore probabilmente alle vene di Tebesio.

Anche nella nostra Clinica è stato osservato un caso di occlusione lenta della coronaria destra in un soggetto affetto da aortite luetica. Del caso è fatto cenno nella monografia del prof. Condorelli: « Die Ernhärung des Herzens und die Folge ihrer Störung ». Espongo dettagliatamente le ricerche cliniche ed anatomo-patologiche eseguite su questo caso, che mi permetterà anche di fare delle considerazioni sull'argomento in parola.

CASO CLINICO. — C. Domenico, di anni 39, rigattiere, ammogliato, da Napoli.

Anamnesi familiare. — Padre morto a 34 anni per cistite, madre vivente e sana. Tre fratelli morti in tenera età per malattie non precisate. Due sorelle ed un fratello godono buona salute.

Anamnesi personale remota. — Nato a termine; allattamento materno; sviluppo fisico e psichico normale. In piccola età ebbe a soffrire di morbillo, vaioloide e leggera affezione bronchiale, dalle quali malattie guarì completamente. A 17 anni ebbe ulcera unica, indolente, dura, che curò con trenta iniezioni di sublimato. Non ha fatto in se-

guito alcuna cura per questa affezione. A venti anni prestò regolare servizio militare e, richiamato, fece la campagna libica e la grande guerra, godendo sempre buona salute. Negli ultimi tempi, precedenti l'attuale malattia, avvertiva un po' di cefalea serotina (non ha avuto malattia degna di nota). Ha fatto abuso di vino e di tabacco.

Anamnesi prossima. — Il paziente fa risalire l'attuale malattia al novembre dell'anno scorso, quando, mentre mangiava, fu colpito da forte ed improvviso dolore alla regione sternale, dolore che durò pochi minuti e poi scomparve. Detto dolore ricomparve in seguito quasi tutte le notti con irradiazioni al braccio sinistro ed accompagnato da disturbi gastrici. Chiesto ricovero in un ospedale, vi rimase per circa due mesi senza veder cessare le sue sofferenze. Il dolore si presentava tutte le notti, ma non più accompagnato da disturbi gastrici. Esso attualmente (27 settembre 1929) ha sede retrosternale con irradiazione alle braccia. Non cardiopalmo, non dispnea. Per questi disturbi chiede ricovero in clinica.

ESAME OBIETTIVO.

Esame generale. — Condotta psichica normale, facies pallida. Decubito preferito il semi-assiso. Condizioni generali di nutrizione un po' scadute; masse muscolari trofiche e discretamente toniche. Costituzione scheletrica normale. Numerosi gangli duri, spostabili, indolenti, in tutte le stazioni linfoghiandolari esplorabili con la palpazione. All'epitroclea sinistra si palpa un ganglio della grandezza di un seme di miglio.

Apparato cardio-vascolare, ispezione. — Itto della punta visibile al VI spazio intercostale sull'ascellare anteriore, di estensione superiore alla normale.

Pulsazione epigastrica longitudinale e pulsazione al giugulo. Pulsazione della carotide, delle omerali, delle femorali, delle radiali.

Palpazione. — Itto della punta al VI spazio intercostale sull'ascellare anteriore, della diffusione di due polpastrelli; non si raccolgono fremiti nè alla punta, nè in altre parti dell'aia cardiaca. Al giugulo si palpa l'aorta pulsante. Il polso della radiale è di frequenza normale, ritmico, di pressione piuttosto elevata, celere, duro.

Percussione. — L'aia di ottusità relativa a destra deborda due dita trasverse dalla marginale dello sterno, a sinistra il limite è sulla margino-sternale a livello della terza cartilagine intercostale, sulla parasternale al terzo spazio intercostale, sulla emiclaveare in corrispondenza della IV costa. La punta batte sull'ascellare anteriore in corrispondenza del VI spazio intercostale. L'ottusità sopracardiaca deborda a destra di due dita trasverse dalla marginale dello sterno e a sinistra di un dito e mezzo.

Ascoltazione. — Sulla punta i due toni parafonici sono accompagnati e seguiti da due lunghi soffi, uno sistolico e l'altro diastolico che si prolungano nelle rispettive pause. Sul *centrum cordis* il reperto è lo stesso, i due soffi si sentono più intensi. Sulla pulmonare i due toni sono aboliti e sostituiti da un rumore di va e vieni. Sull'aorta: doppio soffio sistolico e diastolico molto intenso.

Apparato respiratorio. — Nulla di speciale all'ispezione. Alla palpazione il fremito vocale-tattile è trasmesso normalmente su tutto l'ambito. Alla percussione limiti superiori ed inferiori nelle sedi normali. Alla ascoltazione inspirazione un po' prolungata e numerosi rumori bronchiali secchi, diffusi.

Addome, fegato. — Margine superiore del fegato alla V costola sull'emiclaveare; il margine inferiore si palpa un dito traverso al disopra dell'ombelicale col margine tagliente, dalla consistenza un po' aumentata; superficie liscia.

Milza. — Nei limiti normali.

Mancanza di versamento nella cavità addominale.

Altri apparati ed organi. — Nulla di anormale.

Esame radiologico. — Notevole ipertrofia cardiaca, la punta batte tra l'ascellare anteriore e media. Il margine destro deborda di un dito traverso dalla marginale destra dello sterno. Discreta ectasia dell'arco dell'aorta: il margine destro deborda di un centimetro dal manubrio dello sterno. In posizione O. a D. lo spazio retroaortico appare normale, completamente scomparso invece lo spazio retrocardiaco.

Urina. — Scarsa, peso specifico alto, tracce di albumina.

W. R. — Positiva.

Pressione arteriosa. — All'omerale Mx. = 165. Mn. 75 del R. R.

Diagnosi. — *Aortite luetica con insufficienza aortica: iposistolia.*

La frequenza con cui si avevano le crisi anginoidi ed il verificarsi di queste durante il riposo fece sospettare che il processo aortico si era propagato al tratto iniziale delle

coronarie, determinandone il restringimento e provocando i sintomi di miocardite. A questo sospetto ci spingeva l'affermazione di Ortner che cioè l'aortalgia si differenzia dal dolore coronarico in quanto cessa mettendosi l'ammalato a letto.

Riassunto del diario clinico. — Entrato in clinica il 26 settembre 1929, volle uscire il 17 dicembre 1929. In questo primo periodo l'infermo ha presentato i sintomi dello scompenso cardiaco totale e qualche volta crisi di scompenso del ventricolo sinistro fino ad arrivare all'edema pulmonare. Solo mediante le cure opportune: salasso, cardiocinetici, se ne sono evitate le gravi conseguenze.

I dolori alla regione precordiale si sono presentati di tanto in tanto, ma non con la frequenza di quando era stato fuori della clinica. Si allontana dalla clinica col cuore in compenso. Vi rientra il 14 febbraio 1930 dispnoico, con imponenti edemi agli arti inferiori, fegato e milza da stasi, ipostasi pulmonare. L'urina scarsa e con peso specifico alto. In questo secondo periodo i dolori al precordio si presentano di tanto in tanto. Si era avuta una leggera miglioria, quando cessò di vivere improvvisamente, senza manifestazioni dolorose, convulsione e dispnea il 14 marzo 1930.

Reperto di autopsia del cuore e dell'aorta. — Al tavolo anatomico abbiamo trovato un'enorme ipertrofia del cuore. Il cuore pesa gr. 900. L'ipertrofia è quasi esclusivamente a carico del ventricolo sinistro, mentre il ventricolo destro appare come una appendice del sinistro. Le pareti del ventricolo sinistro sono enormi per spessore. La parete anteriore è spessa 3 cm., la posteriore 2 cm. Il ventricolo destro invece ha uno spessore di 2 cm. L'ostio atrio-ventricolare sinistro, la cui valvola non presenta alcuna alterazione, è dilatato; sicchè esiste insufficienza relativa della mitrale. Normali la tricuspide e le valvole sigmoidee pulmonari. L'aorta si presenta ectasica nell'arco e specialmente nella porzione ascendente.

Vi sono intense lesioni di aortite luetica che arrivano immediatamente al disopra della valvola sigmoidea e che si estendono fino all'inizio della aorta discendente. Le semilunari aortiche e specialmente le posteriori appaiono ispessite, di consistenza cartilaginea e lievemente deformate. L'ostio aortico è dilatato. L'imbocco della coronaria posteriore non è affatto riconoscibile. Si è potuto riconoscere dove esisteva l'imbocco di questa arteria, introducendo una sonda nel tronco dell'arteria che era pervio. La sonda si arrestava dove era l'imbocco della coronaria completamente occluso. I rami della coronaria destra appaiono però pervi per tutto il percorso nel quale sono seguibili macroscopicamente. La coronaria destra, oltre i rami auricolari, fornisce i rami discendenti anteriori, la marginale destra e l'interventricolare posteriore. Anastomosi visibili macroscopicamente esistono tra il ramo discendente della coronaria sinistra e i rami discendenti anteriori di destra. Altre cospicue anastomosi osservabili macroscopicamente si trovano alla regione della punta tra la collaterale interna posteriore (ramo della coronaria sinistra) e l'arteria interventricolare posteriore, ramo della coronaria destra.

Reperto istologico. — Per l'esame istologico furono prelevati dei pezzi di aorta. il tratto iniziale della coronaria destra con la zona dell'aorta ascendente, in cui esisteva l'imbocco di essa (coronaria) e dei frammenti di diverse zone del miocardio sia ventricolare che auricolare. I pezzi furono inclusi in paraffina; le sezioni colorate con ematossilina-eosina col metodo di Mallory, Gallego, Von Gieson e Weigert per le fibre elastiche.

Nei preparati dell'aorta risultano chiare le note classiche dell'aortite luetica. Le sezioni del tratto iniziale della coronaria destra furono eseguite in serie secondo l'asse longitudinale del vaso fino al punto in cui esisteva l'imbocco occluso della coronaria. Neppure istologicamente era possibile osservare tracce del lume dell'imbocco della coronaria. Questa particolarità si può osservare regolarmente nella microfotografia che riproduciamo (v. figura).

L'esame microscopico delle sezioni del miocardio ha dato i seguenti risultati:

1) Nel miocardio della parete anteriore del ventricolo sinistro si nota un aumento diffuso del connettivo inter- ed intrafascicolare senza tracce di focolai infiammatori recenti, scarsi fenomeni degenerativi delle fibre miocardiche. che in alcuni punti presentano le note della degenerazione grassa.

Nelle zone in cui l'iperplasia connettivale è di maggiore intensità le fibre muscolari appaiono assottigliate e strozzate.

In alcune zone della parete posteriore del ventricolo sinistro i fenomeni suddescritti sono molto più intensi. Le chiazze di sclerosi sono di data più recente tanto che il con-

nettivo è più ricco di nuclei; i fenomeni degenerativi a carico delle fibre muscolari sono più intensi.

In qualche punto infine si osservano delle chiazze della così detta miocardite interstiziale recente con infiltrazione parvicellulare e proliferazione connettivale che prende origine dalle pareti vascolari.

A carico del ventricolo destro si può dire non esistano notevoli alterazioni istologiche, tranne le note banali di una modica ipertrofia con leggero aumento del connettivo inter- e intraventricolare.

2) Nelle sezioni dell'orecchietta sinistra si nota un fatto saliente; un intenso ispessimento fibroso dell'endocardio con notevole aumento del connettivo inter- ed intrafascicolare che in alcuni punti assume un aspetto fibroso. Queste alterazioni non si osservano nelle sezioni dell'orecchietta destra.

Considerazioni sulle ricerche istologiche.

Occlusasi lentamente la coronaria destra, s'è stabilito un circolo collaterale molto sufficiente. Detto circolo è costituito dalle anastomosi: tra il ramo discendente della coronaria sinistra ed i rami discendenti anteriori della destra e in corrispondenza della regione della punta tra i rami terminali dell'interventricolare posteriore, ramo della coronaria destra, e i terminali della collaterale posteriore, ramo della sinistra. Abbiamo riscontrato lesioni miocardiche più gravi a carico del ventricolo sinistro. Queste alterazioni in genere non hanno aspetto infiammatorio, ma quello di ipoemia cronica. La maggiore gravità delle alterazioni a carico del miocardio ventricolare sinistro può meravigliare, pensando che l'arteria occlusa era la coronaria destra. Ma questo contrasto conferma l'ipotesi emessa da Condorelli nella memoria già citata riguardo alle turbe della nutrizione del cuore quali conseguenze di vizi valvolari. Il predetto autore riguardo all'insufficienza aortica fa notare come data la disposizione peculiare delle arteriole che irrigano la massa muscolare del ventricolo sinistro, l'aumento della forza di contrazione sistolica e l'ipertrofia del ventricolo sinistro debbono produrre intensissima inibizione della circolazione del sangue, durante la sistole, nel miocardio del ventricolo sinistro. Nelle altre regioni del cuore invece la circolazione, durante la sistole ventricolare, non può venire in alcun modo turbata o anzi

è migliore che di norma, a causa dell'abituale aumento della pressione arteriosa massima negli ammalati di insufficienza aortica.

Durante la diastole, essendo bassissima la pressione intraortica, poichè manca l'arresto dell'onda di riflusso per insufficienza delle semilunari aortiche, il flusso coronarico deve fortemente diminuire. Così nel miocardio del ventricolo sinistro, sia durante la sistole, sia duarnte la diastole, il flusso di sangue a causa dell'insufficienza aortica viene fortemente a diminuire.

Nel nostro caso, data l'enorme ipertrofia del ventricolo, possiamo ben spiegarci come la ipoemia determinata per le turbe circolatorie da insufficienza aortica, sia stata relativamente più grave.

Per spiegarci poi come minime siano state le alterazioni nel miocardio del ventricolo destro, dobbiamo ammettere che il circolo collaterale molto sufficiente è stato alimentato da quei rami della coronaria sinistra, non compresi nella stretta del miocardio ventricolare sinistro.

Risulta chiaro l'ispessimento dell'endocardio dell'orecchietta sinistra, mettendolo in rapporto alla insufficienza relativa della mitrale.

Considerazioni.

Come abbiamo visto, i casi descritti in letteratura non sono numerosi. Ma non molta attenzione s'è dovuta porre all'occlusione lenta delle coronarie, perchè se sistematicamente se ne fosse verificata la pervietà, anche quando non vi era alcuna alterazione macroscopica del miocardio, molti altri casi sarebbero stati messi in luce. E che sia così lo dimostrano le ricerche di Hadfield il quale si meraviglia come spesso, pur esistendo sclerosi od occlusione dei vasi nutritivi del cuore, non si scopra all'autopsia alcuna alterazione del miocardio. E Padilla e Cossio rendono noti 28 casi in 168 di occlusione coronarica senza alcuna alterazione delle carni del cuore, pur essendo alcuni di questi 28 sopravvissuti per diverso tempo all'occlusione coronaria. Anche il nostro caso sarebbe passato inosservato, se, messi in sospetto dalla particolare sintomatologia miocarditica e dolorosa, non avessimo prestata particolare attenzione alle coronarie.

A giudicare dei casi conosciuti è più frequente l'occlusione lenta della coronaria destra. Hadfield afferma che, irrorando la coronaria destra solo una piccola parte della parete posteriore del cuore, mentre tutto il resto del miocardio è nutrito dalla sinistra, all'occlusione di questa ultima non si sopravvive, poichè non può la destra lavorare in modo compensatorio. Non posso condividere quanto afferma Hadfield e perchè, se così fosse, non dovrebbero esservi dei casi di sopravvivenza all'occlusione della coronaria sinistra, e perchè la circolazione delle coronarie non sempre si comporta nella maniera da lui descritta. Infatti possiamo avere tre tipi di circolazione coronaria.

Il 1° tipo è la circolazione che si trova abitualmente nel cane con prevalenza della coronaria sinistra: questa, staccato il ramo interventricolare anteriore, col suo ramo circonflesso arriva al solco interventricolare posteriore dove termina col ramo interventricolare posteriore.

Il 2° tipo è la circolazione che si trova abitualmente negli equini con prevalenza della coronaria destra; questa dà i rami ventricolari anteriori, la marginale destra, l'interventricolare posteriore, la collaterale posteriore e qualche volta si spinge fino a dare la marginale sinistra.

Il 3° tipo è quello medio che troviamo descritto abitualmente nell'uomo. Ma se quest'ultimo è quello che si trova più facilmente nell'uomo anche i primi due possono riscontrarsi.

Per spiegare la frequenza maggiore con cui si verifica l'occlusione della coronaria destra anzichè invocare il maggior campo di irrorazione, possiamo pensare che le lesioni luetiche nell'aorta si spingono più facilmente indietro posteriormente provocando così l'occlusione della coronaria posteriore. Nel nostro caso infatti persistevano proprio queste condizioni. L'occlusione lenta può verificarsi o per ragioni estrinseche o per ragioni intrinseche alle coronarie. Nel primo caso l'occlusione è determinata da un processo aortico; sopratutto da un'aortite luetica. L'infezione luetica può nell'arco aortico localizzarsi nel tratto superiore alle valvole sigmoidee, aortite soprasigmoidea di Dieulafoy, o interessare le valvole citate, aortite sigmoidea. In quest'ultima forma è facile capire come possono essere occlusi gli ostii delle coronarie, data la loro topografia. Nella forma soprasigmoidea l'evenienza è più rara, salvo che l'arterie del cuore non abbiano origine più in alto che normalmente (Glahn).

Per ragioni intrinseche: l'occlusione è determinata da alterazioni delle tuniche vasali nel tratto iniziale della coronaria. Queste alterazioni possono essere determinate o dalla sifilide, raramente come localizzazione isolata nelle coronarie, il più delle volte come processo propagato dall'aorta (Ortner, Combs) o dall'arteriosclerosi, o da altre affezioni vasali che producono il restringimento prima, l'occlusione poi del lume arteriale come la tromboangioite obliterante, ecc. La frequenza maggiore si ha per cause estrinseche e specialmente per aortite luetica, nella quale l'iperplasia dell'intima aortica e spesso la diffusione del processo nel tratto iniziale delle coronarie producono l'occlusione in parola. Glahn su 300 gravi arteriosclerosi delle coronarie non ne ha trovato alcun caso, mentre su 65 aortiti luetiche osservate ha visto ben due volte la occlusione di un ostio coronarico.

Riguardo all'eziologia spetta il primo posto alla sifilide sia perchè è la causa più frequente delle aortiti, sia perchè è il processo che si localizza più facilmente nel tratto iniziale delle coronarie. Avviene il contrario di quanto si verifica nell'occlusione acuta, a produrre la quale causa più frequente è l'arteriosclerosi. Riguardo alle altre cagioni, come alcool, nicotina, ecc., che provocano alterazioni aortiche e coronariche tali da produrre un'occlusione lenta, è inutile trattarne perchè son bene conosciute.

Credo pure opportuno fare a meno di parlare dell'anatomia patologica delle coronariti e delle aortiti perchè sono argomenti bene svolti nei trattati di anatomia patologica e perchè in nulla diversificano dalle alterazioni che si trovano nelle altre arterie.

Interessante è piuttosto vedere il comportamento del miocardio:

In questo possiamo trovare fenomeni di miocardite, dovuti per lo più alle stesse cause etiologiche che hanno provocato l'occlusione lenta della coronaria (sifilide, ecc.) e alterazioni miocardiche aspecifiche in parte dovute all'ipoemia e che non differiscono qualsiasi sia la natura delle lesioni vasali.

Dobbiamo chiarire che il reperto è vario: a volte non si trova alcuna alterazione nel muscolo cardiaco, a volte l'infarto (Levin), più spesso fenomeni di degenerazione e di sclerosi connettivale.

La questione della possibilità di un circolo collaterale tra le due coronarie è stata una questione molto dibattuta. Cohnheim pensava che le arterie

del cuore fossero anatomicamente terminali. Avendo successivamente altri osservatori notato che anastomosi esistono fra le loro più fini diramazioni, si disse che, se non anatomicamente, funzionalmente sono terminali. Vischia nel suo studio anatomo-radiografico (iniettava della gelatina opaca in una coronaria), pure avendo riscontrato delle anastomosi, le giudicava poco degne di nota ed incapaci di impedire l'arresto del cuore quando si determinava l'occlusione di una coronaria. Oggi non possiamo condividere questo modo di vedere, perchè da diversi osservatori sono stati messi in evidenza delle anastomosi degne di rilievo come da Crainicianu oltre che nel cuore dei mammiferi, nel cuore umano: da Oberhelman e Count in cuori normali e patologici, da Spathehelz, da L. Gross, da Hadfield. Questi reperti trovano conferma nei casi citati di Plaut, Glahn, ecc. e li chiariscono. Tutti questi autori sono d'accordo nel rilevare la grande varietà delle anastomosi per grandezza e per numero.

Da quanto brevemente abbiamo esposto si desume che normalmente esistono delle anastomosi, le quali però non sono capaci di mantenere una circolazione compensatrice, quando si determina in maniera acuta l'occlusione di una coronaria. Se l'occlusione si verifica lentamente, le anastomosi capillari e precapillari hanno maggiore possibilità di svilupparsi e dar luogo così ad un circolo collaterale più o meno sufficiente. La possibilità di sviluppo del circolo collaterale, oltre ad essere in rapporto con la durata del processo obliterante, rappresenta una disposizione ereditaria (Miller e Weis). A me pare che debba essere tenuta in grande considerazione la giovinezza dei tessuti. Infatti nei casi di Grätzer e Petren Ture, nei quali la mancanza di qualsiasi lesione miocardica poteva essere spiegata solo con l'essersi istituito un buon circolo collaterale, la occlusione s'era verificata nella prima età e facilmente nella vita intrauterina. Un altro fattore importante è la presenza di una buona pressione arteriosa al momento dell'occlusione completa. Qualche volta il circolo collaterale può essere alimentato dalle vene di Tebesio (Leary e Wearn).

Non crediamo che il territorio della coronaria occlusa possa nutrirsi direttamente del sangue contenuto nella cavità cardiaca, specie quando si tratta delle spesse pareti ventricolari (Condorelli). È facile capire come in rapporto al circolo collaterale varii lo stato del miocardio: nessuna alterazione o per morte immediata o per un buon circolo collaterale; l'infarto se le anastomosi permettono la vita quel tanto necessario al costituirsi della lesione; fenomeni degenerativi a carico delle fibre muscolari e sclerosi connettivale (myofibrosis cordis) quando, pur esistendo una circolazione compensatoria sufficiente ad impedire l'arresto del cuore, si ha un certo grado di ipoemia. A quest'ultima evenienza, che è il reperto più frequente, concorrono oltre alla ipoemia le stesse cause che hanno prodotta l'occlusione lenta e che agiscono sul miocardio, l'ipertensione, i vizii cardiaci, ecc.

Sintomatologia e diagnosi.

Molte volte il processo decorre senza dare alcun sintomo che possa farne sospettare l'esistenza ed il reperto dell'occlusione coronaria costituisce una sorpresa d'autopsia. Sono quindi casi nei quali non viene ad essere lesa la

funzionalità del miocardio nè permanentemente, nè in maniera transitoria (claudicazione del cuore), e il processo obliterante non dà fenomeni anginoidi.

Altre volte si stabilisce il quadro dell'occlusione acuta e viene ad essere posta la diagnosi di infarto del miocardio.

Il più delle volte, essendosi stabilita una miofibrosis cordis, si presenta il quadro della miocardite. Ma ci sono dati che possono permettere di attribuire la miocardite al processo in parola, differenziandola dalle miocarditi dovute ad altre cause? In altre parole l'alterazione della coronaria nel suo tratto iniziale presenta dei sintomi tali da permetterne la diagnosi? Diversi autori sostengono che le lesioni delle coronarie, specialmente nel tratto iniziale, siano le cause determinanti dell'angina pectoris. Ma si sa quanto controversa sia la patogenesi di quest'ultima sindrome: alcuni autori, tra i quali Wenchebach, sostengono la genesi aortica, altri la stanchezza miocardica (Makenzie), altri quella nervosa, altri ancora quella coronaria (Ortner, Braun, Sternberg, ed in parte anche Danielopulo). Non mette conto ingolfarsi nella spinosa questione della patogenesi dell'angina pectoris; tuttavia debbo ricordare che in molti casi, che in vita avevano presentato angina pectoris, si è trovato al tavolo anatomico una sclerosi permanente del tratto iniziale coronario. Per Oberdofer questo reperto sarebbe addirittura costante. Ortner d'altra parte sostiene che nelle aortiti si hanno fenomeni anginoidi quando il processo arteritico si propaga dall'aorta al tratto iniziale della coronaria. Ma, data la controversia sul valore da dare al fenomeno dolore, non mi pare che esso costituisca un dato molto importante per la diagnosi del processo in parola. Infatti vi sono casi nei quali pur essendosi presentati in vita fenomeni anginoidi, non si riscontra al tavolo anatomico alcuna alterazione nelle coronarie, come altri casi che non avevano presentato alcun fenomeno doloroso pur avendosi un'alterazione nel tratto iniziale delle coronarie. Sia che la forma decorra come una miocardite con o senza fenomeni anginoidi, sia che decorra col quadro dell'angina pectoris senza sintomi di miocardite, mi pare che la diagnosi sia impossibile a farsi in vita per le ragioni suesposte.

Alcune volte la si può sospettare.

È inutile parlare della prognosi e della cura.

RIASSUNTO.

In un uomo di 39 anni, in cui era stata fatta diagnosi di aortite luetica con insufficienza aortica, fu riscontrata al tavolo anatomico — oltre ad intense lesioni di aortite luetica con alterazioni delle valvole semilunari e dilatazione dell'ostio aortico — una grande ipertrofia del ventricolo sinistro e l'occlusione della coronaria destra.

La circolazione del cuore era tutta affidata alla coronaria sinistra, che comunicava per mezzo di anastomosi visibili macroscopicamente con i rami della coronaria destra rimasti pervi.

All'esame istologico furono riscontrate lesioni miocardiche, dovute ad ipoemia, notevoli a carico del ventricolo sinistro, minime a carico del ventricolo destro.

Questo reperto, che meraviglierebbe pensando che la coronaria occlusa era la destra, viene spiegato con l'ipotesi emessa dal Condorelli sulle turbe della nutrizione del cuore quali conseguenze di vizi valvolari.

L'autore si serve di questo caso per trattare dell'occlusione lenta delle coronarie.

BIBLIOGRAFIA.

WENCHEBACH H. T. *Klinik und Wesen der Angina pectoris*. Wien. med. Woch., Ann. 74, n. 13, p. 621-626, n. 15, p. 736-739, n. 18, p. 907-912, 1924.

ID. *Foter Punkt und Angina Pectoris*. Wien. med. Woch., Ann. 40, n. 48, p. 1526-1527, 1927, Ann. 41, n. 1-6, 928.

MACKENZIE. *L'angine de poitrine*. Félix Alcan, Paris.

STERNBERG. *Zur patologische Anatomie der Angina pectoris*. Wien. med. Woch., Ann. 74, n. 45, p. 2338-2339, 1924.

BRAUN. *Ueber die angina pectoris (Eine historische kritische Betrachtung)*. Wien. Klin. Woch., Ann. 39, n. 10, p. 265-269, n. 11, p. 304-305, 1926

ORTENER. *Alte und neue Gedanken zur Frage nach Aetiologie der Angina pectoris*. Wien. med. Woch., Ann. 75, n 1, p. 8-10, 1926.

CONDORELLI L. *Die Ernhärung der Herzens und die Folgen ihrer Stöhrung*. *Ergebniss der Kreislaufforschung*. Theodore Steinkopff, Dresden, 1932.

DANIELOPULO. *L'angine de poitrine et l'angine abdominale*. Masson C.ie, Editeurs.

HADFIELD GEOFFREY. *The pathologie of coronary occlusion*. Bristol med. chir. Journ., vol. 44, n. 166, pag. 257-262, 1927.

PADILLA TIB. et COSSIO PEDRO. *La pathologie de l'occlusion coronaire*. Rev. sud-améric. de méd. ecc., I, pag. 906-921, 1930.

ORTNER N. *Alte neure Gedanken zur Frage nach Aetiologie der Angina pectoris vera*. Wien. med. Wochen., Ann. 76, n. 1, p 8-10, 1926.

COOMBS C. F. *Observation on the aetiological correspondence between anginal pain and cardiac infarcition*. Quart. S. Med., Bd. 23, S. 233-240, 1930.

LEVINE SAMUEL A. *Coronary trombosis: its various clinical*. Medicine, 8, pag. 245-418, 1929.

VISCHIA QUINTINO. *Sulle anastomosi delle arteriae coronariae cordis. Studio anatomo-radiografico nell'uomo e nei mammiferi. Nota riassuntiva*.

CRAINICIANU. *Anatomische Studien ueber die Coranarterien und experimentellen Untersugungen ueber ihre Durchgängingkeit*. Virchow's Archiv. f. pathol. Anat. Phisiol., vol. 238, pag. 1, 75.

OBERHELMANN H. A. e E. R. COUNT. *Variations in the anastomosis of the coronary arteries and their sequences*. Journ. of. the Americ. med. Assoc., vol 82, v. 17, pag. 1321-1325, 1924.

GROSS L. Citato da HADFIELD

GLAHN. *Coronary disease and infart of the heart*. Proc. of the New York pathol., vol. 23, v. 1/5, pag. 107-112, 1923.

PLAUF ALFRED. *Versorgung der Herzens duch nur eine Kranzaarterie*. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol., vol. 27, pag. 84-90, 1922.

PETREN TURE. *Eine Fall von Mangel der A. coronaria cordis dextra*. Virchow's Archiv, 278, pag. 158-164, 1930.

LEARY TIMOTY e JOSEPH T. WEARN. *Two cases of complete occlusion of both coronary*. Americ. Heart, anno 5, pag. 412-423, 1930.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1932 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XXXIX Roma, 1° Aprile 1932 - X Num. 4

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Atonia delle arterie e arteriosclerosi (1)

di J. PLESCH (Berlino).

Mi sia concesso il tentar di considerare l'arteriosclerosi, in un certo senso, dall'altra riva, e il sottoporla di là ad una revisione.

Noi sosteniamo la tesi che l'arteriosclerosi è solo uno dei sintomi di una malattia costituzionale sistematica che colpisce sopratutto la muscolatura liscia. Essa non si limita a questa o quella sezione, ma colpisce in blocco tutto il sistema vasale. Le alterazioni locali, che noi conosciamo col nome di ateromatosi, aterosclerosi, ossificazione delle arterie e via di seguito, servono al rinforzo delle pareti sopradistese nei punti più minacciati.

L'arteriosclerosi è una malattia che compare in ogni periodo della vita, che può arrestarsi, che nello stato iniziale è suscettibile di guarigione, e anche nello stato avanzato risente beneficamente l'effetto delle cure; non è affatto una malattia dei vecchi, progressiva e incurabile.

Siccome questa tesi contraddice le opinioni diffuse sino ad oggi, passiamo in rivista tutti gli argomenti che parlano in favore delle comuni vedute e di queste nostre.

A) *Dimostrazioni anatomo-patologiche.*

L'opinione dominante degli anatomi patologi segue la teoria di Marchand, secondo cui l'arteriosclerosi sarebbe la conseguenza di una malattia locale della parete del vaso, in seguito ad un eccesso di lavoro: tutte le os-

---

(1) Relazione tenuta alla Società Med. di Berlino il 27 gennaio 1932. Una esposizione più dettagliata comparirà in altro luogo.

servazioni anatomo-patologiche si basano sulle alterazioni locali, cioè sulle chiazze e sulle ulcere ateromatose, e sulle placche calcificate: il punto di vista localistico degli anatomo-patologi si rispecchia per eccellenza nella classificazione, ordinariamente accettata, di Thomas, per cui si distinguono una forma diffusa e una nodosa di arteriosclerosi.

Il clinico non può accettare questa classificazione che si basa esclusivamente sulle alterazioni localizzate microscopicamente visibili e non tiene conto del carattere sistematico della malattia. cioè del punto fondamentale del problema dell'arteriosclerosi.

In questo modo di vedere strettamente localistico converrebbe distinguere — praticamente — due forme differenti, l'arteriosclerosi dell'età, cioè l'arteriosclerosi da eccesso di lavoro nel senso stretto della parola, con le sue parti ateromatose e calcificate come indici di una isteresi prodottasi secondariamente per via meccanica, e *la malattia dell'arteriosclerosi*, affezione primaria, sistematica, allergica, della muscolatura liscia, del simpatico e del tessuto connettivale. Questi due tipi si presentano clinicamente completamente diversi tra loro.

Esiste infatti una certa forma di malattia delle arterie, che può comparire già nella prima giovinezza e talora si arresta ed è suscettibile di cura, talora è così maligna che in un tempo relativamente breve determina gravi alterazioni e può portare a morte: il reperto anatomo-patologico non chiarisce nè la natura nè il decorso di questa forma morbosa. C'è poi un'arteriosclerosi che accompagna, in un certo modo, la vecchiaia, che per lo più si sviluppa senza dar luogo a manifestazioni morbose, a meno che non si faccia avvertire in via secondaria e meccanica per le sue localizzazioni, ad es. nelle coronarie: questa forma dovrebbe chiamarsi, secondo me, Gerontosclerosi (da γέρων vecchio).

L'essenza dell'arteriosclerosi non può essere la deposizione di calce, perchè la calce nelle pareti arteriose si ritrova in proporzioni altissime in ogni età, persino nel bimbo e nel lattante (Faber, Wiesel, ecc.). La deposizione di calce rappresenta solo un fenomeno secondario; la causa prima dell'arteriosclerosi è rappresentata dall'indebolimento della porzione sia muscolare che elastica della parete vasale. Se la parete vasale afflosciata non offre più alla pressione del sangue la consueta resistenza, si distende e si allarga. Nei punti in cui la pressione dinamica è maggiore, si determinano in ultima analisi quelle alterazioni che servono ad aumentare il potere di resistenza della parete: questo processo, che termina con la deposizione delle placche calcaree, difende il vaso dalle screpolature e dalle rotture.

Per conseguenza, sviluppando il nostro concetto, noi vediamo *nella calcificazione e nella ossificazione della parete vasale non una malattia, ma un processo di guarigione.*

Le alterazioni ateromatose e le calcificazioni si presentano in quei punti dove l'impulso dinamico e il turbinare della corrente sono più accentuati (bulbo, parete posteriore dell'aorta, punti di biforcazione).

Avviene assai di rado che un'arteria si rompa nel punto in cui è calcificata: nell'emorragia cerebrale ad esempio noi non vediamo mai la rottura del vaso in un punto di calcificazione, ma sempre là dove la parete è intatta.

Noi troviamo dovunque nel corpo, dove si tratti di un incapsulamento di processi morbosi (tubercolari, echinococco, miomi, cisti di tutti ge-

neri, ecc.), accanto all'accumulo di colesterina anche la deposizione di calce. Va da sè che noi verremmo dunque a considerare come espressione di malattia, nell'arteriosclerosi, quello che in altre circostanze consideriamo un processo di difesa; una tale eccezione per le arterie non sembra giustificata.

Le arterie dei cadaveri arteriosclerotici contengono sangue: negli arteriosclerotici bisogna legare anche le piccole arterie, giacchè i vasi atonici hanno un potere di contrazione e di retrazione assai diminuito.

Allo scopo di confermare nei dati anatomopatologici le nostre vedute, noi abbiamo esaminato, tratti di parete arteriosa, apparentemente inalterati, di soggetti arteriosclerotici. Noi abbiamo introdotto una cannula in uno dei rami più fini dell'A. brachialis e riempito così di soluzione di formalina

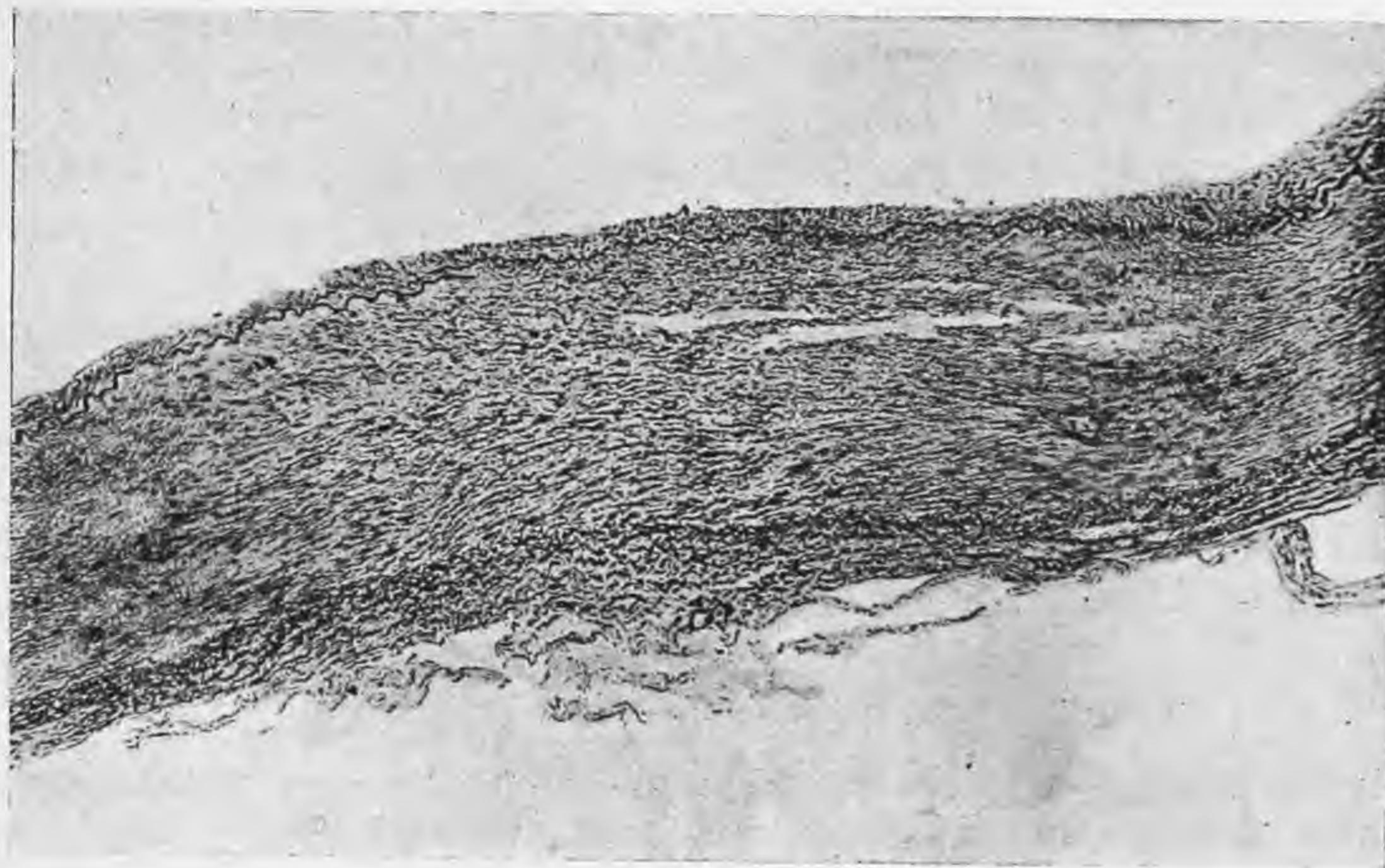



FIG. 1

al 10 % a una pressione di circa 2 m. un tratto dell'arteria stessa — legata al disotto — per un tratto di 3-4 cm.

La fig. 1 dimostra un tratto di un'arteria macroscopicamente sana in un uomo gravemente sclerotico. Mentre nella porzione non sottoposta alla pressione l'elastica interna mostra un dispiegamento degli strati, e le singole ondulazioni sono meno regolari ed anche non così alte come nell'arteria normale e presentano qua e là nel loro decorso degli ispessimenti, nella parte sottoposta a pressione (fig. 1) vediamo che il decorso ondulante della media è ora spianato, ed ora interrotto. In complesso i preparati dimostrano *che anche le parti delle arterie che appaiono macroscopicamente inalterate sono patologicamente modificate, cosicchè la malattia non è locale ma colpisce tutto il sistema in blocco.*

B) *La prova etiologica.*

Ogni causa capace di indebolire l'organismo così da indurvi uno stato di atonia *generale* può essere ritenuta senza difficoltà responsabile anche dell'*arteriosclerosi* e dei processi di calcificazione. Così tutti gli elementi

etiologici, che si trovano accumulati alla rinfusa nei libri, possono essere raccolti e ordinati in un unico gruppo.

Per quanto riguarda l'influenza dell'età, noi possiamo respingere la frase di Virchow, che ogni uomo dopo i 40 anni è un « calcificato », nel suo significato minaccioso e rassegnato insieme. L'arteriosclerosi non è affatto una malattia specifica della vecchiaia, essa può comparire molto più nei giovani e mancare nei vecchi, e la calcificazione che compare nell'età avanzata ha rarissimamente delle conseguenze incresciose.

C) *Argomento statistico.*

All'autopsia di molti giovani e vigorosi soldati, durante la guerra, si è trovata l'arteriosclerosi in un numero sorprendente di casi; Mönckeberg ha potuto dimostrare nella sua statistica compilata con tanta prudenza e coscienziosità, che i belligeranti tra i 21 e i 30 anni presentano già alterazioni arteriosclerotiche, con prevalente partecipazione delle coronarie, nel 45,5 %, e quelli tra i 30 e i 40 anni nel 62 % dei casi. Analoghi reperti sono stati trovati in altri paesi.

Queste statistiche portano alla conclusione che l'arteriosclerosi *non è una malattia fatalmente progressiva,* anzi che *essa può persino guarire.* Se si riflette infatti che la mortalità per arteriosclerosi rappresenta — nel caso più generoso — il 6 % della mortalità totale, se ne deve logicamente dedurre che da un lato il pericolo dell'arteriosclerosi è stato sopravalutato e dall'altro che l'arteriosclerosi trovata così precocemente è, in molti casi, guarita.

D) *Le prove cliniche.*

a) *La pressione sanguigna.* I sintomi caratteristici di una malattia vasale si ricercano, naturalmente, di preferenza sui vasi stessi.

Finora mancava totalmente, una metodica diagnostica di vasi. Con il tonoscillografo (1) noi otteniamo una curva del volume e della pressione, che è di alto valore diagnostico appunto negli arterioatonici e quindi negli arteriosclerotici. Se vogliamo schiacciare una palla di gomma, che per la sua forza di elasticità ha preso forma rotonda, è necessario impiegare una certa pressione. Questa pressione è uguale alla forza di tensione della parete. Se a questa palla di gomma viene unito un recipiente riempito d'acqua sotto pressione, allora per schiacciare la palla occorrerà una forza che vinca dapprima la tensione della parete, e poi la pressione idrostatica che regna nell'interno della palla stessa e ne è completamente indipendente.

Se paragoniamo questa prova alla misura della pressione sanguigna, noi dobbiamo rigorosamente distinguere la pressione vasale da quella del cuore. In pratica questo non si è mai fatto e si sono semplicemente sommati i due valori senza riflettere che la somma di valori eterogenei importa errori diagnostici di considerevole entità.

Da ora in poi noi dobbiamo distinguere queste due pressioni. Per dare il giusto valore alla pressione vasale è necessario avere innanzi agli occhi il meccanismo con cui un vaso, completamente compresso, torna ad aprirsi.

(1) Per una descrizione dettagliata dell'apparecchio e del meccanismo della causa di pressione, v. *Abderhalden Handbuch d. biol. Arbeitsm.*, Ab. V, Teil 8, 1931.

Noi notiamo allora un dispiegamento che non si produce uniformemente ma si mette lentamente in moto, per assumere poi un ritmo più rapido secondo lo stato del vaso e accelerarsi immediatamente prima del dispiegamento completo.

Nel vaso vivente troviamo, più o meno distinti tra loro, i più diversi tipi di dispiegamento. Le curve di dispiegamento delle arterie atoniche, o d'elasticità normale, o assai contratte, o calcificate sono strettamente caratteristiche, come si rileva chiaramente dalla fig. 2.

La parte del tonoscillogramma che corrisponde alla fase di dispiegamento va dalla prima comparsa dell'onda lentamente crescente sino al mo-

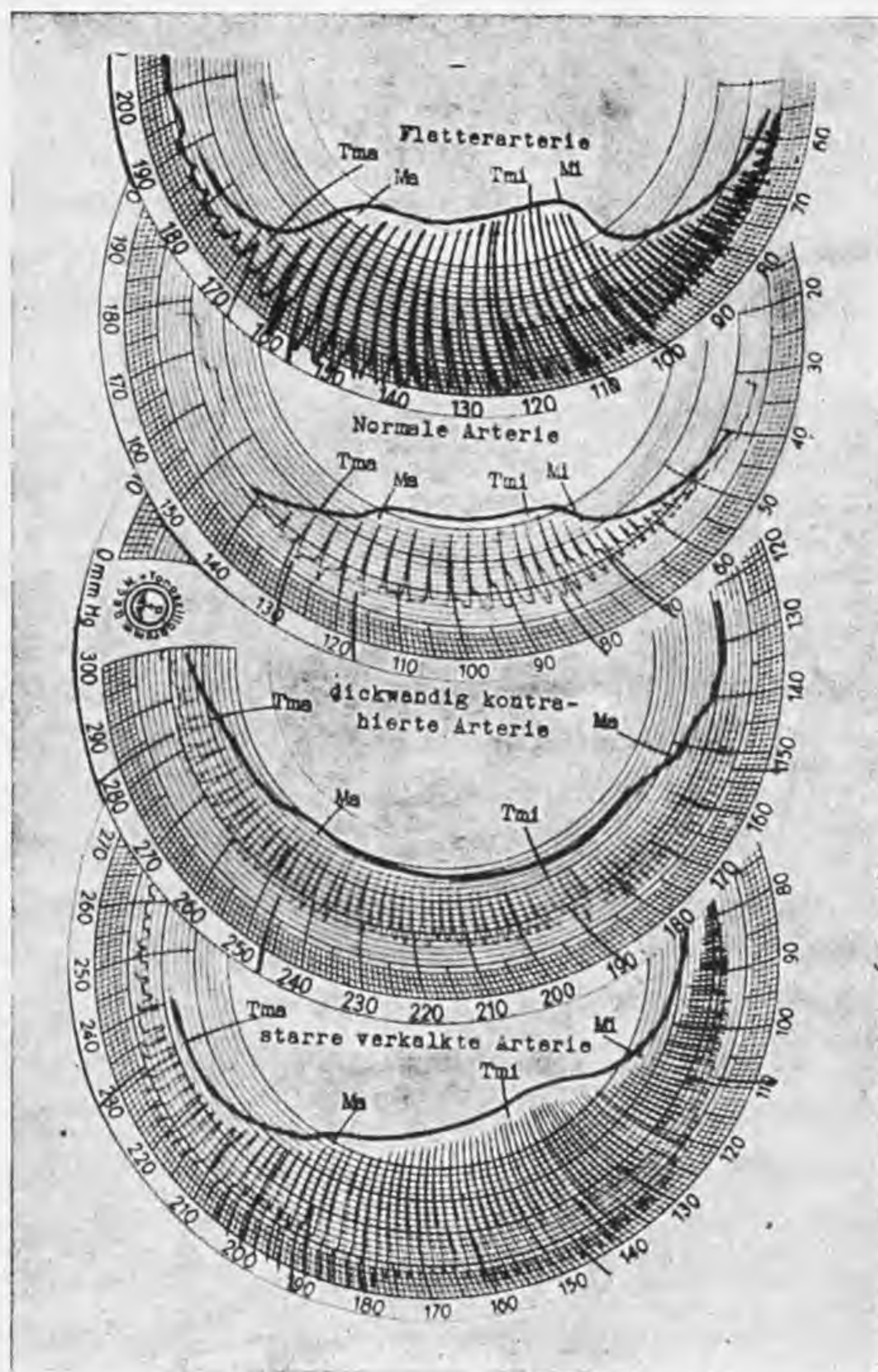



Fig. 2.

mento in cui, mentre la pressione esterna nel bracciale diminuisce, il vaso riprende per la prima volta la sua forma rotonda, cioè fino alla comparsa della pressione massima.

La differenza di pressione tra lo stato di compressione totale del vaso a questo punto, costituisce la pressione vasale. Solo da questo momento entra in iscena la pressione sanguigna.

Fino all'inizio della pressione massima, l'arteria si poteva dispiegare, proporzionalmente alla diminuzione della pressione, solo nella sistole, mentre nella diastole veniva nuovamente compressa: nel momento in cui il vaso raggiunge — nella sistole — la sua forma rotonda e si schiaccia nella diastole, nel momento cioè della pressione massima, il vaso presenta il mas-

simo aumento di volume. Dal momento in cui la pressione massima è raggiunta, l'arteria conserverà sempre nella sistole la sua forma rotondeggiante e nella diastole non si comprimerà più completamente; le pareti si allargano sempre di più man mano che la pressione esterna si fa minore, sin che la compressione diastolica cessa.

La pressione a cui l'arteria serba la sua forma rotonda sia nella sistole che nella diastole corrisponde alla pressione minima.

Da questo punto la curva mostra pulsazioni progressivamente meno ampie, sino a che le oscillazioni si riducono al minimo, e la curva assume un decorso rettilineo.

Queste oscillazioni dipendono dalla eccentricità e dal movimento dilatante del polso e dànno la misura del volume d'urto lanciato nel sistema vasale dalla sistole cardiaca. Col diminuire della pressione esterna viene ancora iscritto solo il coefficiente differenziale del volume dell'arteria in rapporto alla pressione che regna nel suo interno. In tale modo anche la fine della curva assume una forma caratteristica per lo stato della parete arteriosa, giacchè il grado di dilatazione delle arterie dipende solo dallo stato della parete.

Per conseguenza l'arteria che oscilla con scarsa elasticità (fig. 2) dà una curva con una brusca e rigida caduta; l'arteria d'elasticità normale una rettilinea e più prolungata; l'arteria ispessita e contratta si avvicina sempre di più ad una linea che scenda uniformemente, mentre l'arteria rigida o calcificata mostra per lo più un decorso parallelo.

Alle altre caratteristiche indicazioni del tonoscillogramma appartiene in prima linea quella del volume del vaso. È chiaro che, maggiore è il volume e maggiori sono le oscillazioni. Quanto più sottile e atonica è la parete arteriosa, tanto maggiore è il volume e minore la pressione vasale; quanto più contratta è la parete arteriosa, tanto maggiore è la pressione e minore il volume del vaso. Tutte le osservazioni fatte sin qui possono nuovamente mettersi in rapporto con l'altezza della pressione massima e minima.

Nella fig. 2 sono riprodotte quattro curve; esse indicano i quattro tipi di arteria, l'arteria flaccida, la normale, l'arteria ispessita e contratta, e l'a. calcificata. I punti di pressione caratteristici, come la massima totale (pressione vasale + pressione massima) la massima, la minima — totale (pressione vasale + pressione minima) e la minima sono esattamente disegnati nella curva, così come la curva corrispondente, cosicchè noi possiamo vedere il decorso tipico.

La pressione massima è all'apice della porzione saliente della curva, la minima corrisponde al punto in cui la porzione discendente presenta una rapida caduta: a questo punto corrisponde ascoltatoriamente l'improvviso cessar del tono. Nelle curve noi abbiamo riportato anche la corrispondente pressione vasale.

Nell'organismo sano la pressione minima è fissa più che ogni altro valore circolatorio, ed è appunto questa che ci dà le indicazioni più precise sullo stato funzionale del circolo. Questo si comprende facilmente, giacchè la regolazione del circolo dipende dai fattori che indicano il momento, in cui il nuovo polso è divenuto necessario per assicurare l'ossidazione dei tessuti.

Nelle condizioni fisiologiche più diverse la pressione minima si modifica appena; anche quando essa è patologicamente elevata, il corpo vi si aggrappa strettamente. Nell'arteriosclerosi la pressione minima è di solito elevata anche se la massima non mostra ancora elevazioni sensibili. Da ora in poi noi non possiamo più fondare il concetto della ipertonia sull'aumento della pressione massima, ma su quello della minima.

Mi sia concessa qui una breve considerazione sulla teoria di Vaquez della « pressione media ». Col nome di pressione media si deve intendere non la media aritmetica tra pressione massima e minima ma, secondo la definizione di Potain, quella pressione costante (pressione efficace) capace di mantenere senza pulsazioni quella stessa corrente sanguigna che scorre nelle vene con la pulsazione normale.

Poichè, pulsatoriamente, la pressione sanguigna — di norma — sale improvvisamente sino alla pressione massima e poi scende lentamente, cosicchè la durata della sistole è più breve di quella della diastole e la discesa diastolica segue una linea concava, così la pressione media starà nella vicinanza della pressione massima. Il punto corrisponde non a quello delle massime oscillazioni, come Vaquez sostiene, perchè questo è il punto della minima totale (pressione sanguigna minima + pressione vasale), ma al momento in cui il tonoscillogramma disegna alla base un'onda, cioè quando il volume del braccio compresso improvvisamente s'impiccolisce (pressione effettiva). La pressione effettiva è una misura per il lavoro del cuore, e perciò aumenterà quando il cuore deve compiere un lavoro maggiore, sia che l'organismo abbia maggior bisogno di sangue, sia che il sistema arterioso o i capillari necessitino, nella loro funzione, di una maggiore energia.

Il lavoro del cuore è fornito a colpi durante la sistole, mentre l'esaurimento di questo lavoro all'altezza dei capillari occupa un'intera rivoluzione. Il sistema arterioso presiede alla utilizzazione del lavoro durante la diastole; gravi possono essere le perdite di questa utilizzazione, per es. per gli attriti nei tessuti circostanti, o in caso di calcificazione per uno spostarsi disordinato dei cristalli di calce, di colesterina, di acidi grassi, ecc. Anche un'arteria atonica non renderà che una parte molto minore dell'energia ricevuta al momento della sua distensione. Perciò noi parliamo di un « grado di azione » del sistema arterioso, intendendo con questo la frazione che indica qual parte dell'energia venuta dal cuore alle arterie sia ulteriormente trasmessa ai capillari, per essere ivi trasformata in calore.

Grado di azione e costante d'elasticità determinano la capacità funzionale del sistema arterioso. Entrambi trovano il loro optimum nelle arterie normali, elastiche, non alterate. Se l'arteria perde, per l'influenza di un qualsiasi fattore patologico il suo tono, la costante di elasticità e l'ampiezza di pressione, cioè la pressione massima, aumentano. La conseguenza è un sovraccarico di lavoro per le arterie che si proteggono, nei punti più colpiti, con deposizioni di calce.

Esistono dunque quattro varietà dello stato vasale; dapprima l'arteria sana, tonica; poi quella completamente atonica; indi quella in tratti atonica e in tratti rigida; e — in quarto luogo — l'arteria in tratti tonica e in tratti rigida.

Come una sbarra nel punto di confine, al passaggio cioè tra parti tese

e parti liberamente mobili si romperà sotto un carico troppo forte, così il maggior sovraccarico e, per conseguenza, la rottura dell'arteria ha luogo nel punto di passaggio tra il tessuto fortemente calcificato e quello atonico.

La stabilità della pressione sanguigna è assicurata dalla pronta reazione d'adattamento del sistema muscolare ed elastico dei vasi. Se questa è, come nel caso dell'atonia arteriosa, turbata, già le più piccole richieste di lavoro provocano oscillazioni della pressione che, nel sano, sono invece senz'altro equilibrate.

b) *La massa sanguigna.* La massa sanguigna serve in primo luogo a riempire le vie vasali; una dilatazione di queste porta necessariamente con sè un aumento della massa sanguigna. Le ricerche da me intraprese sulla

FIG. 3

determinazione della massa del sangue hanno dimostrato che, nel periodo iniziale dell'arteriosclerosi, esiste uno « status plethoricus » caratterizzato dal fatto che la massa sanguigna è cresciuta del doppio (confr. *Zeit. f. Kl. Med.*, 1922, Bd. 93).

c) *Reperto radiologico* Radiologicamente noi possiamo distinguere assai facilmente sopratutto nell'aorta, i due tipi di atonia in lungo e in largo. Nell'atonia in largo abbiamo il noto aspetto dell'arco aortico allargato, sopratutto nella porzione ascendente dell'aorta. Inoltre, in molte forme gravi di sclerosi troviamo un quadro a cui finora si è data poca importanza (fig. 3). Noi vediamo il cuore attaccarsi all'aorta come ad un nastro di gomma. I due tipi si possono distinguere tra loro radiologicamente, già in un periodo in cui la parete non è nè ispessita nè calcificata.

d) *La tortuosità dei vasi.* Uno dei sintomi più evidenti dell'atonia delle arterie è la tortuosità dell'arteria temporale: essa è per lo più morbida e a

pareti sottili cosicchè può essere presa come paradigma per l'atonia delle arterie.

La tortuosità si produce, perchè l'arteria fissata in singoli punti con tessuto connettivo si allunga per una diminuzione del tono degli elementi che agiscono in senso longitudinale e allora tra un punto fisso e l'altro si fa, sotto l'influenza della corrente sanguigna, tortuosa. Non è una pedanteria insistere, come noi facciamo, sulla diagnosi differenziale tra atonia in lungo e in largo, giacchè essa ha un netto significato prognostico. *In linea generale si può dire che l'atonia in lungo ha una prognosi più favorevole di quella degli elementi che agiscono in senso trasversale.*

Era interessante ricercare se anche le arterie che decorrono negli organi presentino tortuosità e dilatazioni, e a questo scopo doveva essere per primo

Fig. 4.

esaminato il cuore, il più importante degli organi vitali. Noi abbiamo, con speciale tecnica, riempito di mercurio, attraverso l'arteria coronaria, cuori senza sclerosi o gravemente sclerotici, e li abbiamo poi esaminati ai raggi.

Nei cuori normali abbiamo osservato un decorso più o meno rettilineo delle arterie; invece negli organi sclerotici (fig. 4) le arterie sono dilatate, malgrado il restringimento dell'orificio coronario: si osserva inoltre che non solo i rami principali, ma anche quelli di secondo e terzo ordine sono allungati e attorcigliati come cavaturaccioli; nel complesso le arterie appaiono come vasi poco resistenti, sottili e dilatati.

e) *Lo stato anginoso.* — La irrorazione sanguigna del cuore viene naturalmente a modificarsi parallelamente alle alterazioni del suo sistema vasale, influendo non solo sulla sua capacità funzionale, ma conducendo a sensazioni che noi chiamiamo, secondo il grado, oppressione o angina di petto. Questo ci spinge ad accettare un'ipotesi che ha valore per tutte le forme di stato anginoso che possono verificarsi negli organi più diversi, come la claudicazione intermittente, la dispragia angiosclerotica, le vertigini sclerotiche che possono giungere sino all'epilessia, ecc., ecc.

Noi ammettiamo che, se un'arteria la quale ha perso buona parte della sua forza di resistenza elastica viene sopradistesa, risponde con una contra-

zione spastica che, in un certo senso, ha il carattere di una reazione ipercompensativa. Gli attacchi di angina vengono dovunque scatenati da questi crampi parossistici. *Ne consegue che ogni crampo nel territorio dei vasi deve essere preceduto da una iperdistensione.*

f) *Il fondo dell'occhio.* Noi potremmo anche da altri campi della medicina portare, a favore della nostra opinione, il fatto che gli *oculisti* riconoscono l'arteriosclerosi del fondo dell'occhio non tanto in base alla calcificazione, quanto alla tortuosità e alla sottigliezza delle pareti vasali.

g) *Alta posizione del diaframma.* Il meteorismo intestinale e il sollevamento del diaframma che compaiono con tanta frequenza negli arteriosclerotici si spiegano anzitutto con la cattiva irrorazione delle arteriole atoniche. La produzione dei gas nell'intestino è continua. Di norma, i gas sono facilmente assorbiti dal sangue e giungono, attraverso la cava e la polmonare, ai polmoni, dove sono rapidamente eliminati per la forte differenza di pressione che regna tra i gas espirati e l'aria esterna. Non è possibile spiegare diversamente il *foetor ex ore* che si ha ad es. nelle dispepsie fermentative, e che non vien dalle vie aeree superiori ma direttamente dal polmone. L'osservazione che, dopo l'uso dell'aglio il respiro ne conserva l'odore per 24 ore e più, ha tutta la forza di un'esperienza.

Se la irrorazione dell'intestino è difettosa, i gas vi ristagnano e lo distendono. Non è ancora deciso se sia il meteorismo intestinale a sollevare il diaframma, o se esso venga aspirato in alto per la rialzata posizione dei polmoni, come si verifica quando la funzione del cuore è indebolita, secondo le mie ricerche. (*La fisiologia patologica del volume dei polmoni e i suoi rapporti con il circolo.* Ztsch. f. exp. Path. u. Therap., 1913, Bd. 13).

Aspirazione e pressione verso l'alto agiscono nella stessa direzione, e a questo si aggiunga che codeste forze agiscono su di un diaframma atonico. È ad ogni modo più conforme alla fisiologia ammettere che il diaframma atonico sia aspirato dalla pressione negativa intratoracica di Donders, piuttosto che sia spinto in alto dalla pressione addominale positiva. I gas dell'intestino son sempre sotto una pressione positiva. Finchè la muscolatura dell'addome cede alla pressione del meteorismo, questa si esercita appena sul diaframma. Se la pressione addominale tenesse sollevato il diaframma, noi lo vedremmo cadere di nuovo nella sua posizione normale e abbassarsi quando, nel vivo o nel cadavere, si apre l'addome.

Come causa primaria del meteorismo presclerotico non è dunque da considerare un aumento della formazione dei gas, ma piuttosto una diminuzione della loro eliminazione.

E) *La Terapia.*

a) *Regolazione della pressione sanguigna.* Anzitutto occorre scaricare il circolo, abbassando per quanto si può la pressione sanguigna. Nella *posizione supina* le forze circolatorie sono impegnate solo in senso orizzontale, il componente idrostatico della pressione è eliminato, ed agiscono solo i componenti dinamici ed idraulici. Nella maggioranza dei casi, lo star sdraiato determina una decisa caduta della pressione sanguigna. Una cura dell'arteriosclerosi che non venga intrapresa in riposo a letto è per lo meno senza scopo e non può essere ammessa.

Per quanto possa sembrar superfluo è necessario ripetere ancora che l'ipertonia non è la malattia, ma solo un sintoma. Non si dovrebbe dimenticare che la vita degli arteriosclerotici, data la profonda modificazione dello stato circolatorio, può essere mantenuta solo da una pressione sanguigna elevata.

Chi cerca di abbassare con violenza una pressione elevata, senza prima combattere le cause che ne hanno determinato l'aumento, commette un errore. Bisogna anche ammettere che l'organismo sa secondo i casi ricorrere ai compensi, ma che il compenso supera per lo più lo scopo prefisso. Compito principale del medico è di regolare questi processi di compenso, e non di ostacolarli.

In questo senso si può far molto per riportare al livello abituale la pressione cresciuta più del necessario. Ma sarebbe estremamente irragionevole il voler « sciogliere la calce nelle arterie » e voler privare con ciò l'organismo dei suoi mezzi di difesa.

b) *La riduzione della massa sanguigna.* L'aumento necessario della massa sanguigna è spesso esagerato oltre il compenso, così che siamo obbligati a ridurlo artificialmente.

Indubbiamente il salasso ha avuto i suoi maggiori trionfi nella pletora presclerotica. Le arterie atoniche sono in tal modo costrette ad adattarsi corrispondentemente.

Con un procedimento meno violento, si può diminuire la massa sanguigna con una dieta povera di proteine, di sali e di alcool (anidropigena). In una serie di ricerche (*Ztsch. f. Kl. Mediz.*, Bd. 93, H. 4/6) io ho potuto dimostrare come questo regime — eseguito in completo riposo a letto — agisca sulla pressione e sulla massa del sangue.

È consigliabile di praticare questa dieta anidropigena per 3-4 settimane all'anno, e un giorno alla settimana, per alleggerire il sistema vasale.

Questo schema rassomiglia molto alle misure dietetiche ritualmente seguite negli ordini religiosi (Pasqua, Ramadan, giorni di festa e di mezza festa, ecc.), e si potrebbe perciò chiamare anche dieta biblica. Essa si è affermata da millennii, e non ha bisogno qui di raccomandazioni. Compito della indagine medica non è quello di tornare a scoprire sempre di nuovo questa dieta, ma di conservarla nella sua forma originale e di precisarne le indicazioni.

Se si ha il coraggio di fare a meno dei ricettarii, nella grandissima maggioranza dei casi non si ricorrerà ai « cardiaci »; il « digitalizzare ad ogni costo » è riprovevole.

La cura protratta di Ioduro di Potassio a piccole dosi è, secondo noi, più dannosa che utile. Quando la fibrosi arteriocapillare si è già manifestata, bisogna dare lo Ioduro di Potassio a dosi forti, 8 grammi al giorno, per 10 giorni, senza temere i piccoli disturbi da iodismo.

Dopo una pausa di 10 giorni, la cura sarà ripetuta due o tre volte.

La cura sintomatica è questione di scelta. Solo raccomando contro il meteorismo, perchè meno conosciuto, l'uso della Tintura di Assa fetida, 15 gocce prima del pasto, in capsule gelodurate.

(Trad. dott. V. SERRA).

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA
diretto dal Prof. C. FRUGONI.

La curva emodinamica nelle arterie centrali e nelle arterie distali.

ENOCH PESERICO, assistente - PIERO FRUGONI, interno.

L'intervento attivo delle arterie nella propulsione dell'onda sanguigna è una dottrina seducente ch'è entrata largamente in Clinica, dove si sente spesso parlare di cuore periferico, di scompenso periferico, a significare probabilmente l'importanza che si vuole attribuire a questa speciale attività dei vasi della periferia. Certo è però che chi voglia rendersi conto da vicino degli argomenti sui quali la dottrina è basata, resta un po' perplesso sul loro reale valore, nè può talora sottrarsi all'impressione che i fatti citati a sostegno, clinici e sperimentali, potrebbero forse venire interpretati in maniera più semplice, alla luce del già noto, senza bisogno di ricorrere a ipotesi nuove.

Gli argomenti sono di varia natura, e son tratti dalla clinica, dallo esperimento, dall'anatomia comparata e dall'embriologia. Vorremmo lasciare da parte quest'ultimi, i quali non hanno che valore analogico, per esaminare invece brevemente, nei limiti che possono essere consentiti a questa nota, gli argomenti d'indole sperimentale e i fatti osservati dai clinici.

Le arterie isolate, in condizioni di sopravvivenza, presentano delle contrazioni spontanee che possono avere, a seconda delle condizioni sperimentali e sotto l'azione dei farmaci, ampiezza e ritmo variabili (Roncato, Full, Rigoni, Cruickshauk e Subba Rau). Questi movimenti, simili a quelli di altri organi a fibre lisce — intestino, utero, ecc. — sono molto lenti, circa una contrazione al minuto. Siamo insomma ben lontani dalla velocità del ritmo cardiaco. Taluno ha creduto di poterne trarre un argomento a favore dell'attività sistolica delle arterie; ma a noi ciò non sembra possibile. Queste esperienze non dimostrano altro che le arterie, al pari di altri organi a fibre lisce, possono contrarsi anche fuori dell'organismo, come sappiamo che di continuo si contraggono nell'organismo vivente per regolare il loro calibro a seconda delle necessità del circolo. La lentezza di queste contrazioni fa pensare a questo genere d'attività ma non a ipotetiche contrazioni ritmiche col polso.

Se si perfonde con liquido di Ringer l'orecchio di coniglio isolato o il preparato di rana alla Trendelenburg, la perfusione riesce più facile se il flusso del liquido è ritmicamente interrotto, mentre a flusso continuo, anche se l'altezza del serbatoio donde il liquido proviene è uguale, l'efflusso dalla vena, nell'unità di tempo, è minore che nel primo caso. Non tutti sono in ciò d'accordo, ma ricerche recenti condotte con buona tecnica sembrerebbero in realtà dimostrare che così è (Luisada e Tremonti, Cerutti).

È necessario, per spiegare il fenomeno, ammettere un contributo attivo della muscolatura arteriosa che faciliti il progredire del liquido attraverso il preparato? Non crediamo che occorra allontanarsi dalle leggi note della circolazione per spiegare i fatti. Il rendimento elastico delle arterie è certamente molto maggiore a flusso interrotto che a flusso continuo, perchè a flusso continuo il calibro delle arterie è praticamente costante, ed esse si comportano in certo modo passivamente, come fossero tubi quasi rigidi, mentre le loro proprietà elastiche rimangono pressochè inutilizzate. Invece, a

flusso interrotto, nel tempuscolo durante il quale la vis a tergo è sospesa, l'arteria ha modo, vuotandosi, di diminuire di calibro, per elasticità, così da offrire all'ondata successiva di liquido una tensione iniziale della parete assai bassa, e consentire una dilatazione molto maggiore che a flusso continuo. Inoltre il fiotto di liquido che si precipita in un sistema vuoto giunge alla soglia della resistenza capillare avendo perduto poco o nulla dell'energia iniziale. Sui capillari urge allora una massa liquida che ha tensione superiore a quella del liquido che vi giunge a regime costante. È probabile che in tali circostanze un maggior numero di capillari diventi pervio al liquido circolante.

Del resto chi pensi alla danza arteriosa degli insufficienti aortici ha un'idea degli effetti di una colonna liquida che si precipita in un albero arterioso vuoto.

D'altra parte il contributo elastico delle arterie varia col loro tono e ciò può spiegare oscillazioni di rendimento in condizioni sperimentali diverse o per azione di farmaci.

Un argomento assai probativo, a favore della dottrina di cui ci stiamo occupando, sarebbe la dimostrazione sicura di correnti d'azione delle arterie. Tesi molto discussa, che ha dato risultati sperimentali in complesso negativi fino alle ricerche di Roncato e Luisada. Questi ultimi con tecnica tale da permettere l'ingrandimento di deboli correnti elettriche, hanno raccolto da arterie pulsanti oscillazioni elettriche abitualmente monofasiche, ma talora anche difasiche, molto irregolari. Essi propendono, pur con molte riserve, ad interpretarle come correnti d'azione, non nascondendosi però la necessità di nuove ricerche per eliminare ogni possibile intervento di fattori puramente fisici, tali da determinare squilibri elettrici che nulla hanno a che vedere con le vere correnti d'azione.

Certo è che a prescindere dalla possibilità discussa dagli AA. di correnti da corrente e cioè di modificazioni di potenziale dovute al flusso di un liquido entro un vaso — correnti ben note ai fisici — va tenuto presente secondo noi, anche un'altra e più comune causa d'errore, ch'è lo scoglio abituale delle ricerche di elettrofisiologia, e cioè la possibilità che si tratti di correnti di deformazione. L'equilibrio elettrico di un tessuto può esser rotto da qualsiasi azione chimica, fisica o meccanica che modifichi la permeabilità delle membrane in un punto del tessuto stesso. In un tessuto che subisce una deformazione meccanica, un muscolo che si allunga per esempio, la polarizzazione dei punti deformati diminuisce e ciò determina uno squilibrio di potenziale, rispetto alle altre parti del tessuto, generatore di una corrente elettrica che si dirige dai punti a riposo al punto deformato. È superfluo dire che tali correnti nulla hanno a che vedere con le correnti d'azione.

La deformazione dell'arteria in conseguenza del polso può benissimo esser causa di squilibri elettrici indipendenti dalla contrazione della muscolatura liscia arteriosa. Tanto più che nelle ricerche di Roncato e Luisada l'inizio della variazione di potenziale nelle arterie coincide con l'inizio della fase espansoria del vaso. In altre parole si avrebbe una corrente d'azione proprio nell'istante in cui l'arteria lungi dal contrarsi subisce una dilatazione. Riteniamo pertanto tutt'altro che dimostrato che le modificazioni elettriche illustrate da Roncato e Luisada siano correnti d'azione.

Altri argomenti sono stati tratti dallo studio della forma del polso e sopratutto dal significato dell'onda dicrota. È noto quanto si sia discusso in merito, ed è certo che molte obbiezioni si possono fare sia alla teoria che la considera come un'onda riflessa d'origine periferica, sia alla teoria che la considera come un'onda di rimbalzo, dovuta alla chiusura delle sigmoidi aortiche.

A queste teorie se n'è aggiunta di recente una terza (Roncato, Hasebröck, Ianowski) che interpreta l'onda dicrota come d'origine arteriosa. Mentre l'onda principale è espressione della sistole cardiaca, l'onda dicrota sarebbe il risultato della sistole delle arterie, verificantesi con un certo ritardo sulla prima. Anche Luisada ammette che l'onda dicrota, al pari delle onde che si possono inscrivere sulla curva principale, sia il risultato dell'attività della muscolatura circolare dell'arteria che contraendosi ritmicamente modifica la forma dell'onda principale

L'ipotesi può esser seducente ma il suo valore come argomento in appoggio dell'ipotesi d'una attività ritmica delle arterie è molto indiretto e comunque assai scarso, perchè non è dato di verificare un'ipotesi con un'altra ipotesi.

Abbiamo infine una serie di fatti semeiotici che forniscono forse l'argomento principale alla tesi di cui stiamo parlando.

Teissier per primo ha osservato che la pressione tibiale è maggiore dell'omerale in molti casi di aortite addominale. Hill e Flack qualche anno più tardi hanno trovato che nell'insufficienza aortica la pressione sistolica alla pedidia ad individuo coricato è sempre superiore alla pressione alla radiale.

Com'è noto Hill e Flack ammettono che il fatto sia da attribuire ad uno spasmo delle arterie dell'arto inferiore.

Gli AA. che sucessivamente a Hill e Flack studiarono e confermarono il fenomeno non sono però d'accordo nell'interpretazione. Murray crede che l'ipertensione tibiale si debba attribuire a un'onda riflessa dalla periferia. Pezzi ammette che la parete arteriosa non si limiti a restituire elasticamente parte della forza ricevuta dal cuore, ma possa svilupparne di nuova e addizionarla all'impulso del ventricolo sinistro. Luisada pensa ad un rinforzo dell'onda proveniente dal centro per azione della muscolatura arteriosa ritmicamente contraentesi

Molto interessanti le ricerche di Pari che ha sistematicamente misurate le pressioni distali nell'individuo in posizione eretta e ha trovato che la pressione sistolica nelle parti declivi è costantemente superiore alla somma della pressione misurata a livello del cuore e della pressione idrostatica corrispondente al dislivello fra il cuore e l'arto declive; ha visto invece variare di poco la pressione diastolica. Tale discordanza tra pressione misurata e pressione calcolata persiste, ma molto meno evidente e non costantemente, anche in posizione orizzontale. Egli ritiene che l'intervento di contrazioni arteriose ritmiche con la sistole cardiaca possa spiegare tale comportamento della pressione. Anche nelle parti superiori al livello del cuore la pressione misurata supera quella che risulterebbe dal calcolo, quando si detragga la pressione idrostatica alla pressione misurata sull'arto tenuto a livello del cuore. Ma qui, a differenza che nelle parti declivi, non è in aumento soltanto la sistolica, ma anche la pressione diastolica. Pari ritiene quindi che nelle parti superiori al livello del cuore la contrazione arteriosa non sia ritmica, ma persista sia durante la sistole che durante la diastole cardiaca.

L'argomento principale a favore d'una contrazione ritmica delle arterie degli arti inferiori è dunque la relativa costanza della pressione diastolica, di fronte all'ipertensione sistolica. L'argomento ha certo notevole valore; bisogna però tener presente che i fattori che concorrono a determinare l'altezza della pressione, quale si misura col metodo oscillometrico, non sono gli stessi per la pressione diastolica e per la sistolica. È da vedere pertanto se sia veramente la contrazione sistolica dell'arteria il fattore che fa aumentare la pressione sistolica o non sia piuttosto qualche altro fattore, anche perchè non è facile spiegare come la contrazione sistolica dell'arteria intervenga soltanto in posizione eretta e agli arti inferiori e non intervenga in posizione orizzontale e agli arti superiori; bisognerebbe insomma ammettere l'esistenza di una tensione critica oltre la quale l'arteria acquisterebbe la proprietà di pulsare ritmicamente, mentre non potrebbe disporre, al disotto di tal valore critico, d'altra proprietà che della contrazione tonica.

Le cause d'errore sono, a nostro parere, soprattutto tre.

La prima è nota: la pressione del bracciale non si trasmette ugualmente su tutta la superficie del cilindro arterioso che è compresso. L'estremo prossimale del cilindro arterioso pulsa e trasmette le sue pulsazioni al bracciale anche quando il sangue non può ancora oltrepassare il punto centrale dell'arteria compressa, prima dunque che compaia il polso alla periferia.

È questa la ragione per la quale la pressione sistolica misurata oscillometricamente (con bracciale unico) appare sempre superiore a quella determinata col Riva-Rocci. Il fatto è ben noto ed ha condotto alla introduzione del doppio bracciale che praticamente elimina l'errore. Ma forse non s'è fatta sufficiente attenzione ad una importante conseguenza di questo stato di cose e cioè che l'errore in più non può esser una costante. In altre parole se il Pachon segna una pressione sistolica di 130 quando il Riva-Rocci segna 120, non è detto che debba segnare 230 se il Riva-Rocci segna 220.

È evidente che l'errore è tanto maggiore quanto è maggiore la pressione sistolica.

Sorvoliamo sull'interpretazione del fatto, ch'è abbastanza ovvia, e vediamo subito invece se la cosa valga anche per la pressione diastolica. È facile rendersi conto che qui le cose stanno in modo assai diverso perchè nella misura della pressione diastolica l'errore praticamente è nullo. La conseguenza è assai importante: ogni volta che la pressione aumenta, per esempio la pressione agli arti inferiori nella stazione eretta per l'aggiungersi della pressione idrostatica, la misura oscillometrica della pressione sistolica

subisce un incremento molto maggiore della misura della pressione diastolica, il che potrebbe anche esser sufficiente a spiegare il divario fra le due cifre.

V'è poi una seconda causa d'errore che interviene nella misura di pressione all'arto inferiore, ed è la presenza di due ossa. Esse impediscono che la pressione esercitata dal bracciale sulla superficie dell'arto si trasmetta concentricamente alla parete arteriosa, in quanto le arterie, per il loro particolare decorso nell'arto inferiore, non possono essere completamente compresse se non a patto d'una certa deformazione dei tessuti che devono esser spinti entro il corridoio interosseo.

Anche questa causa d'errore ha effetti tanto maggiori quanto maggiore è la pressione, perchè la resistenza elastica dei tessuti non è una funzione lineare, cosicchè se la resistenza dei tessuti che bisogna vincere per comprimere un'arteria entro la quale vige una pressione di 100 mm. Hg. sarà x, la resistenza incontrata per vincere una pressione di 200 non sarà semplicemente il doppio ma 2x + y; in secondo luogo la causa d'errore mentre incide sulla misura della pressione sistolica, resta praticamente senza effetto sulla misura di Pmn.

Non è improbabile che la resistenza dei tessuti abbia una parte notevole nel determinare la differenza fra pressione omerale e pressione tibiale, ed è evidente che tale differenza sarà tanto maggiore quanto più sviluppata e tonica la muscolatura degli individui o più sclerotici i tessuti.

Luisada ha osservato che negli adulti sani la differenza fra i valori tensivi all'omerale e alla tibiale è maggiore che nei giovani, nei denutriti, negli individui con muscolature ipotoniche. È lecito pensare che parte almeno delle differenze riscontrate sia da riferirsi alla differenza nella resistenza dei tessuti.

Infine v'è un terzo e più importante argomento. Se in posizione eretta interviene, come è molto probabile che intervenga, una contrazione delle arterie a controbilanciare la pressione idrostatica, non è necessario che la contrazione sia ritmica per spiegare perchè aumenta la misura oscillometrica di Pmx e non aumenta Pmn. Anche se la contrazione è costante l'oscillometro può rivelarci un aumento di Pmx e non mostrarci invece un aumento di Pmn.

Ma avremo occasione di tornare più avanti su questo punto. Basti per ora l'avervi accennato.

Queste poche osservazioni ci sembrano sufficienti a indicare che gli argomenti principali a favore della sistole arteriosa non sono esenti da critica e vanno accettati con molte riserve e che la dimostrazione sicura della sistole arteriosa è ancora da darsi.

Noi ci siamo proposti pertanto di vedere se non fosse possibile di dare una dimostrazione sperimentale diretta dell'ipotetico intervento sistolico delle arterie, ricorrendo all'esperimento sull'animale e alla misura contemporanea della pressione endoarteriosa in vicinanza del cuore e nelle arterie più distali. In genere i fisiologi che hanno eseguito misure contemporanee di pressione in più arterie sono d'accordo nel ritenere che le differenze nelle grandi arterie siano minime.

Il solo Hürtle avrebbe trovato differenze notevoli ma è noto come le sue esperienze siano state ampiamente ed esaurientemente criticate da Tigerstedt.

A quanto ci risulta nessuno di coloro che hanno sperimentato sull'argomento s'è proposto di studiare il modo di reagire delle arterie di fronte a variazioni delle condizioni emodinamiche. Parve a noi che fosse utile di confrontare le curve emodinamiche ottenute dalle arterie distali con quelle ottenute da arterie più vicine all'aorta o dall'aorta stessa, in occasione di interventi di varia natura atti a squilibrare le condizioni tensive e la reattività stessa delle arterie, e cioè stimolazioni nervose, azioni di farmaci, aumenti o diminuzioni cospicue della pressione e della portata, in modo quasi da offrire alle arterie la possibilità di interventi e stimoli adatti a determinarli.

Dal punto di vista tecnico le esperienze ci mettevano di fronte a qualche

difficoltà che ci ingegnammo di superare ricorrendo a due diversi dispositivi sperimentali.

a) In una prima serie di esperienze ci limitammo a registrare contemporaneamente le curve emodinamiche ottenute connettendo nel modo abituale, con manometri a mercurio di Ludwig, la carotide e l'arteria poplitea avendo cura di introdurre la canula in carotide quanto più vicino possibile al tronco brachio-cefalico. Poichè il periodo di oscillazione del manometro a mercurio ha una frequenza che è inferiore a quella del polso da registrare,

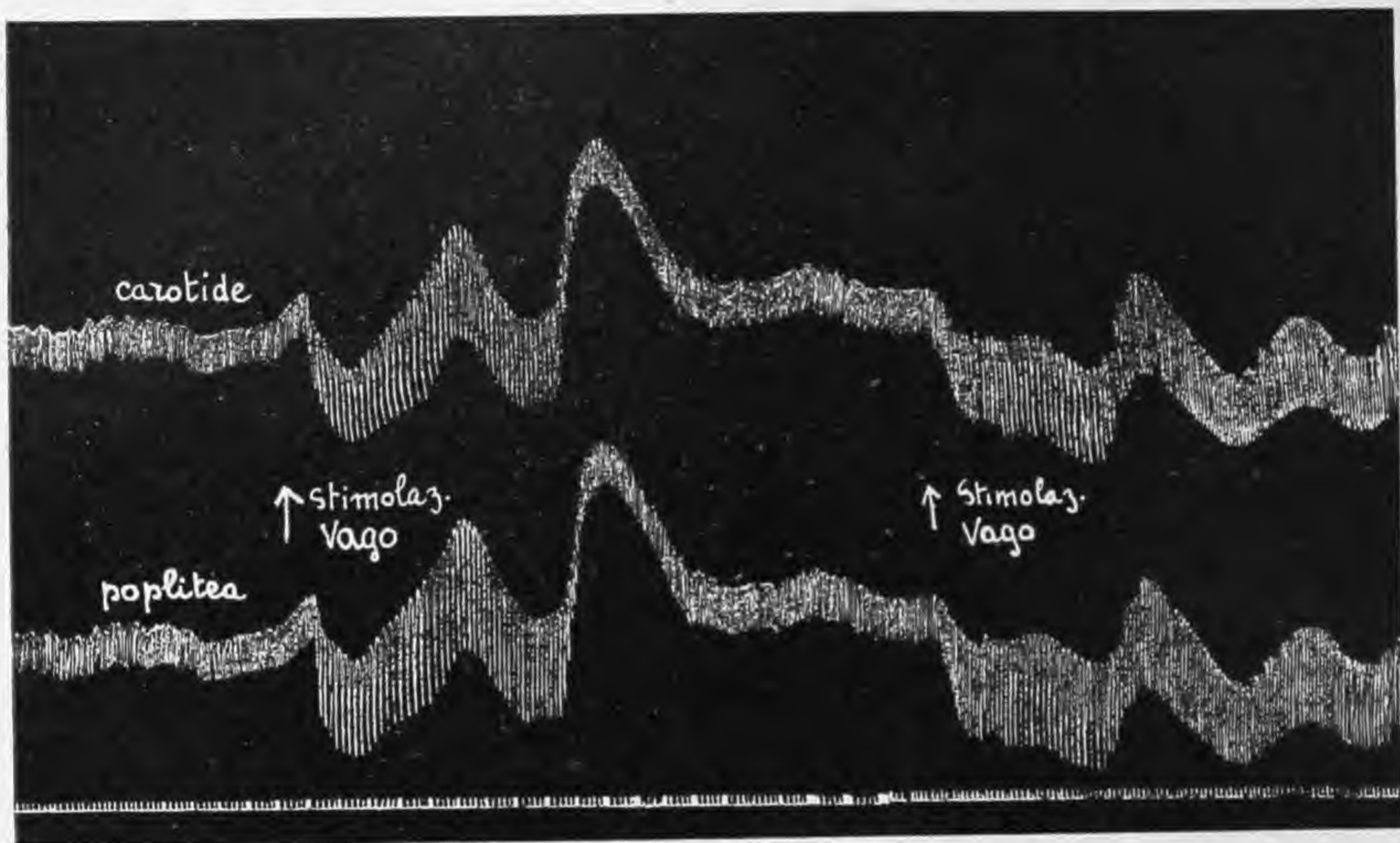



FIG. 1. — Effetti della stimolazione del moncone periferico del vago sulle due curve emodinamiche, centrale e periferica

per ottenere curve comparabili ci siamo serviti di due manometri identicamente costruiti ed aventi periodo di oscillazione esattamente eguale.

Come animale da esperimento abbiamo adoperato il cane. Per la narcosi ci siamo serviti del cloralosio alla dose di 0,07 a 0,1 per Kg. di animale, sciolto in soluzione fisiologica e introdotto per via endovenosa. Il cloralosio agisce prevalentemente sulla corteccia rispettando l'attività dei centri sottostanti, ed è noto che nell'animale in narcosi cloralosica la pressione arteriosa non diminuisce mentre i riflessi tendinei ed osteoperiostei sono piuttosto esagerati.

Per determinare squilibri emodinamici siamo ricorsi alla stimolazione del vago al collo, mediante la corrente faradica ottenuta da un rocchetto di Du Bois-Raymond; all'azione dell'adrenalina e a quella dell'istamina e dell'acetilcolina.

Possiamo anzitutto affermare che nelle nostre esperienze la pressione alla carotide si è sempre dimostrata superiore di qualche millimetro (in media 5 millimetri Hg) alla pressione alla femorale, il che concorda con quanto viene generalmente ammesso dai fisiologi. Per quanto riguarda la risposta distale agli squilibri emodinamici è possibile rilevare all'esame dei tracciati qualche interessante particolarità.

a) *Stimolazione del vago.* — Le grafiche I, II, documentano tipiche esperienze. Ad un esame superficiale il parallelismo tra le due curve sembra perfetto ma ad un esame più attento, quando si misuri col compasso l'altezza delle curve si osserva che mentre le due pressioni sistoliche si modificano

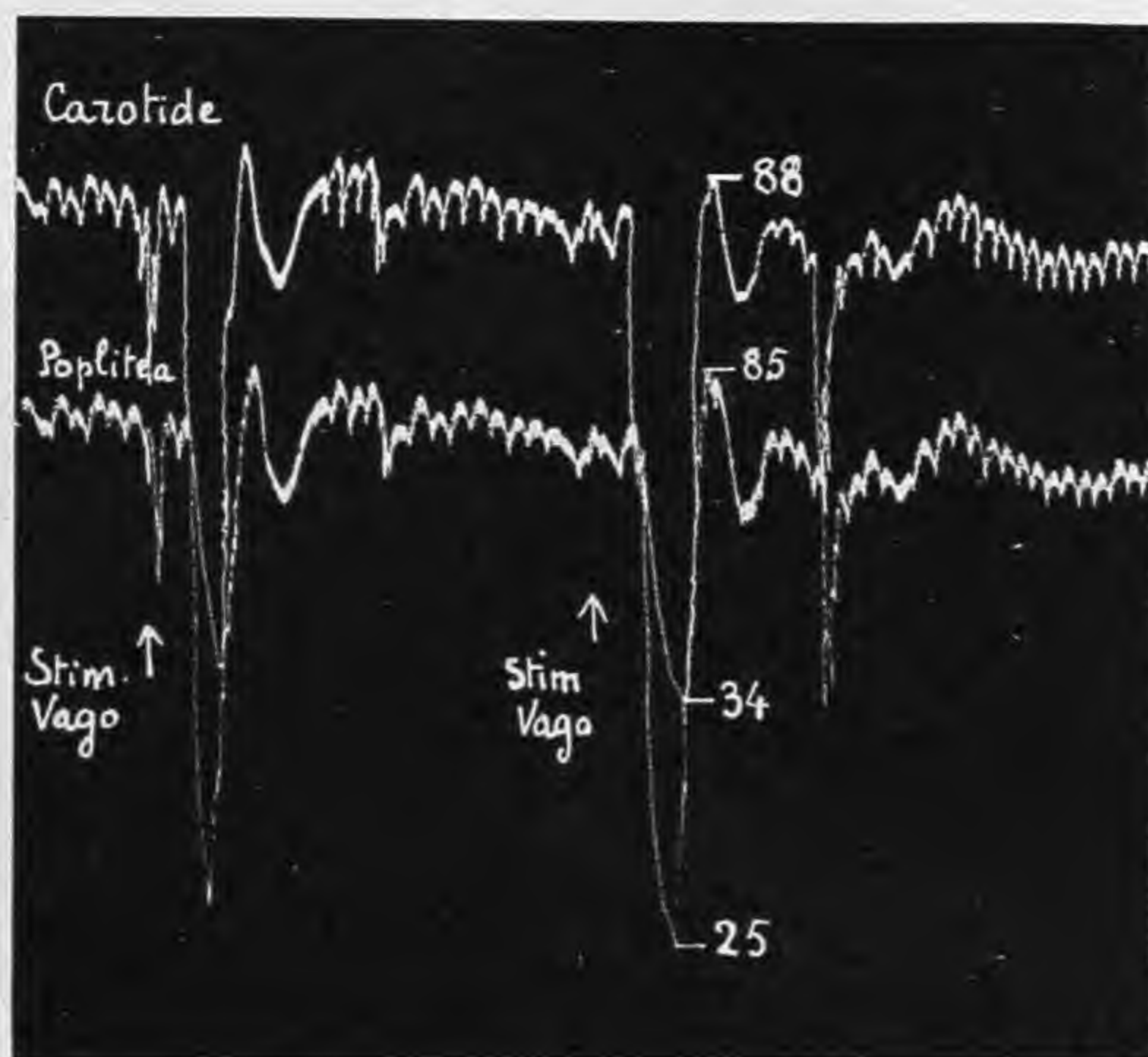



FIG. 2. — Arresto diastolico da stimolazione del vago. Le cifre indicano i valori della pressione arteriosa in mm. di Hg. La caduta di pressione alla periferia è maggiore che al centro.

in modo parallelo non avviene altrettanto delle pressioni diastoliche. Infatti nella curva inferiore, che corrisponde alla poplitea, la pressione diastolica durante la stimolazione del vago si mantiene ad un livello un po' più basso della pressione diastolica alla carotide. Ne risulta una lieve maggiore ampiezza della pressione differenziale. La cosa è talora più evidente quando la stimolazione del vago è sufficientemente intensa per determinare l'arresto del cuore in diastole. Si osserva allora che la caduta di pressione alla periferia è più manifesta che al centro. Si tratta comunque di piccole differenze.

La spiegazione del fenomeno va cercata nel comportamento della pressione di un liquido che scorre in un tubo elastico quando diminuisce la pressione media al motore. In tal caso la pressione minima diminuisce più della massima.

È logico che la caduta della minima sia più evidente alla periferia ove più vicino è lo sbocco nell'ampio letto capillare, e che tale caduta sia più manifesta a ritmo lento, perchè durante la maggiore pausa diastolica concessa dal rallentamento del ritmo le arterie distali si svuotano nei capillari più facilmente delle arterie situate più centralmente.

Ci si potrebbe obbiettare che l'aumento d'ampiezza del polso è più apparente che reale, ed è dovuto al miglior accordo tra il lento periodo d'oscillazione del manometro a Hg e il rallentato ritmo del cuore. Al che possiamo rispondere che il periodo d'oscillazione dei due manometri essendo identico, l'errore è lo stesso per le due pressioni; cosicchè tenendo conto non dei va-

lori assoluti, ma dei valori relativi, le differenze riscontrate tra le due curve emodinamiche conservano tutto il loro significato.

b) *Azione dell'adrenalina.* — Le figure dimostrano l'andamento delle due curve emodinamiche successivamente all'iniezione endovenosa di adrenalina (1-2 decimi di mmg.). Anche qui curve grossolanamente parallele che soltanto ad una indagine attenta rivelano particolarità interessanti.

Vediamo anzitutto che l'ampiezza della pressione differenziale è lievemente aumentata sia alla carotide che alla poplitea. Ciò è apparentemente in contrasto con la legge della pressione nei tubi elastici, la quale prevede una

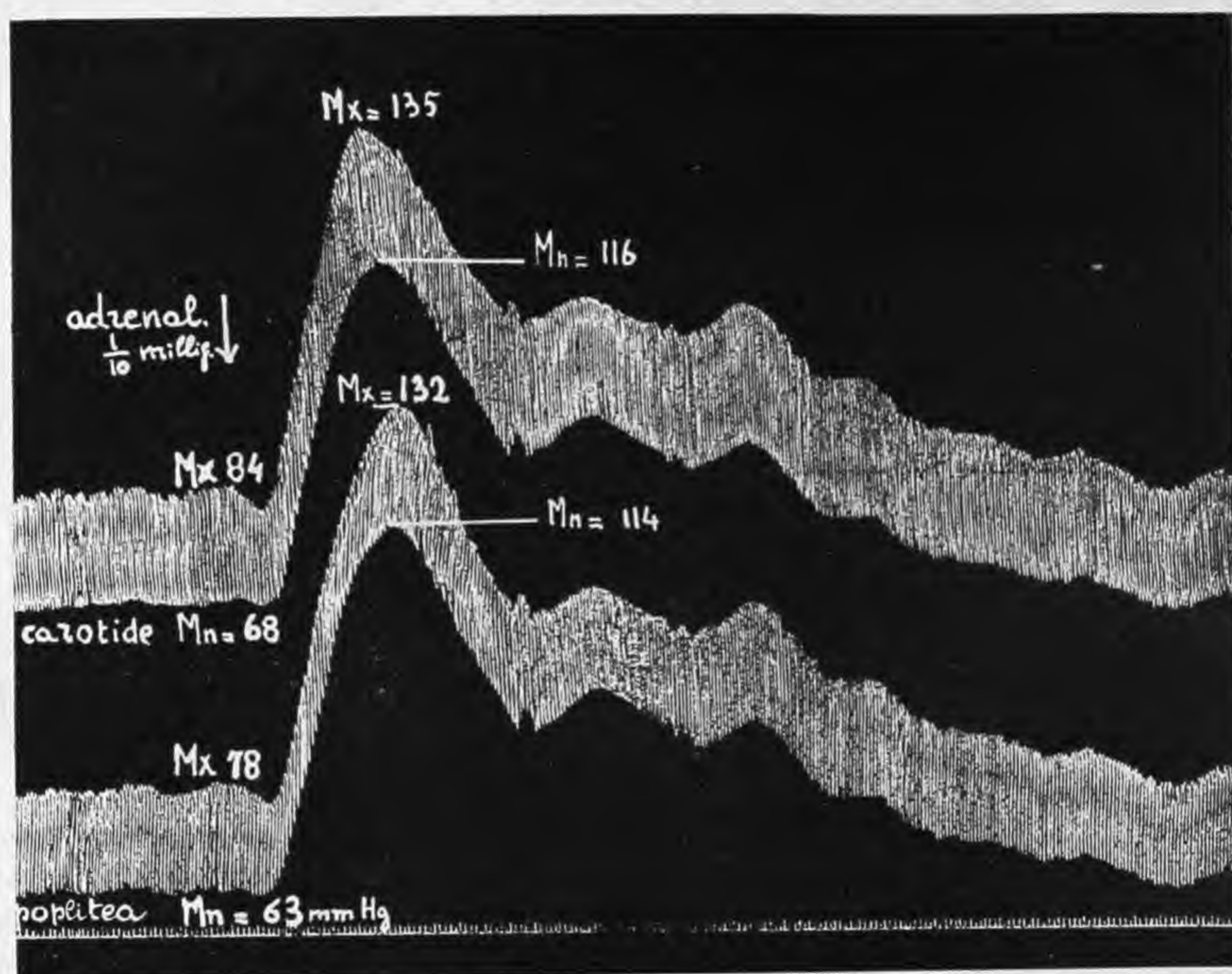



FIG. 3. — Azione dell'adrenalina. Pressione Mx e Mn salgono più alla periferia che al centro. La pressione differenziale aumenta tanto alla carotide che alla poplitea.

diminuzione della pressione differenziale quando aumenti la pressione della pompa. Diciamo apparentemente perchè l'interpretazione del fenomeno è qui ovvia. La maggior ampiezza del polso è dovuta all'enorme aumento della portata cardiaca che l'adrenalina, com'è noto, determina e alla diminuzione della velocità dello scarico per la vasocostrizione periferica.

Comunque il polso popliteo resta un po' più piccolo del polso carotideo perchè la pressione diastolica sale alla periferia un po' di più che al centro, forse in obbedienza alla legge della pressione nei tubi elastici, e più probabilmente forse a causa della resistenza del letto capillare ad accogliere il sangue delle arterie, per effetto della vasocostrizione adrenalinica.

Infine possiamo osservare un ultimo fatto ed è che l'incremento della pressione sistolica è un po' maggiore alla femorale che alla carotide. La differenza è ancora di pochissimi millimetri di Hg. ma non può esser priva di significato perchè è costante.

La pressione sistolica alla femorale non diventa per questo maggiore in valore assoluto della pressione sistolica alla carotide.

Ci sembra che la spiegazione più semplice e probabile del fatto vada cercata nell'effetto della vasocostrizione periferica che favorisce l'eguagliarsi della pressione nei vari distretti arteriosi.

La caduta di pressione di un liquido che fluisce lungo un tubo aperto ad un estremo è tanto minore quanto minore è la velocità dell'efflusso. Se si chiude il tubo le pressioni agli estremi si eguagliano. Così è della pressione lungo i tubi arteriosi. Se l'efflusso nel letto capillare è reso difficile, la pressione nell'estremo distale dell'arteria sale e tende ad eguagliare la pressione al centro.

Lo studio dell'azione dell'adrenalina ci mostra dunque quale sia l'effetto combinato di un aumento della resistenza periferica e di un aumento della portata.

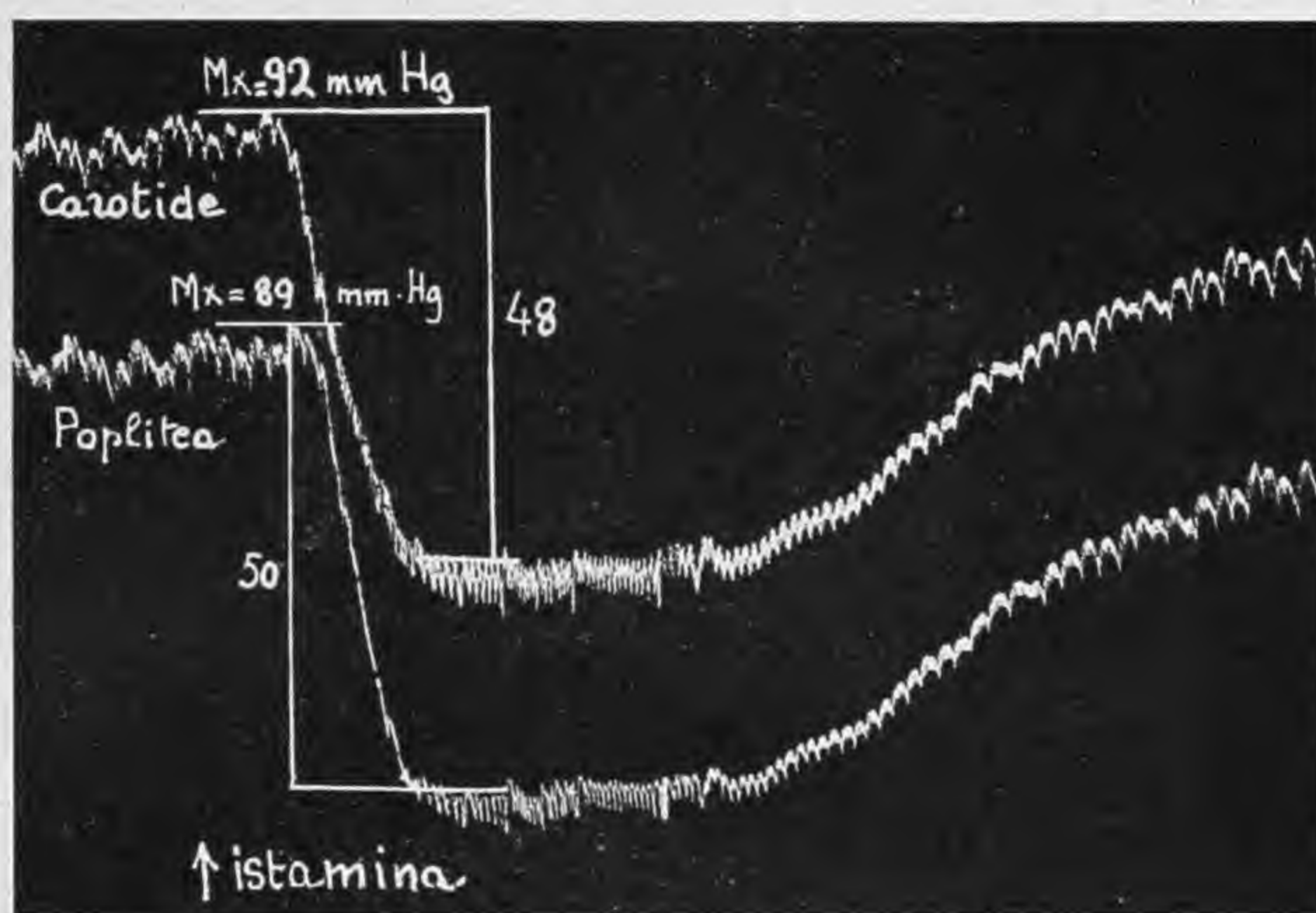
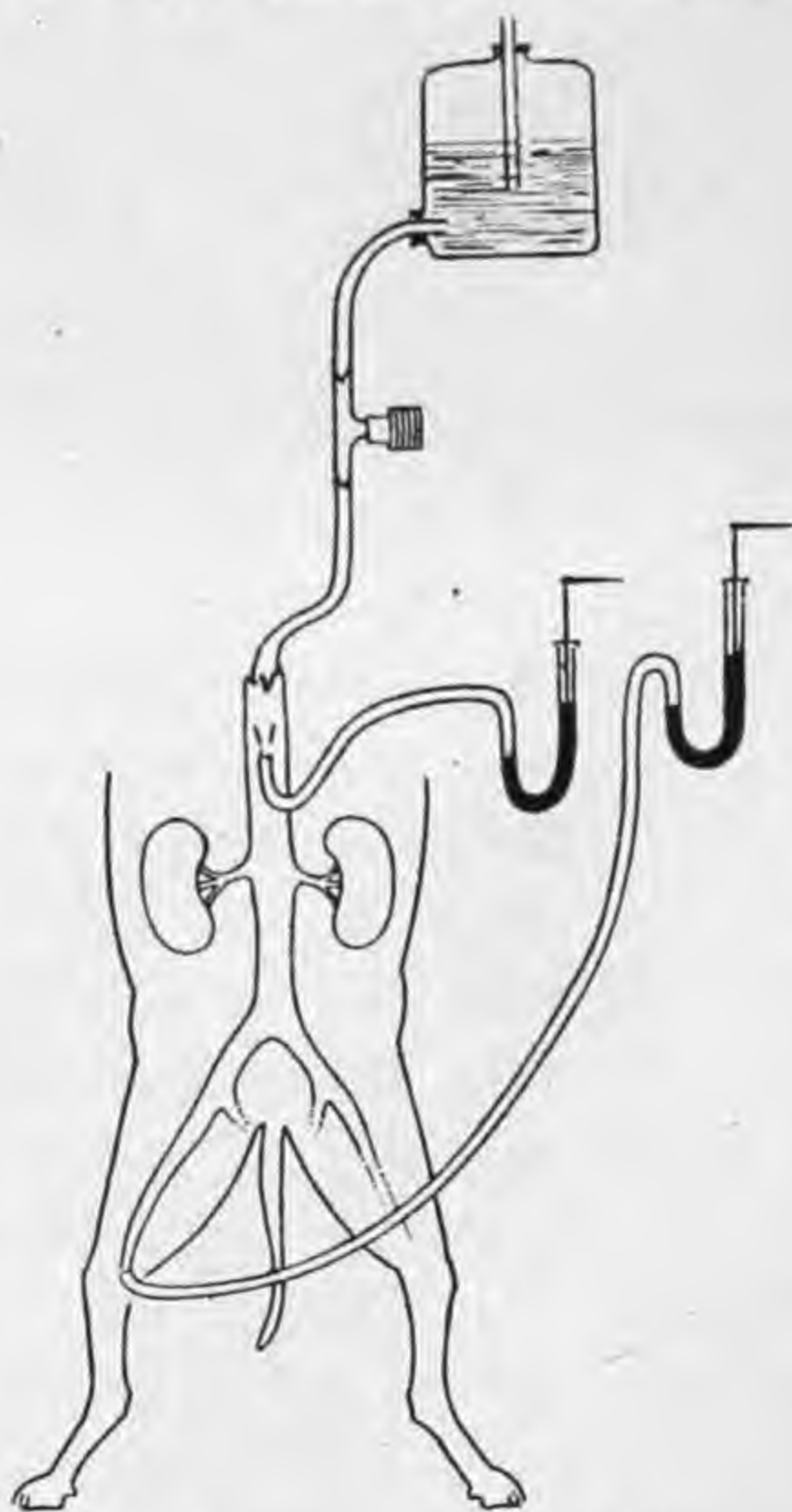



FIG. 4. — Azione dell'istamina. La pressione cade più alla periferia che al centro.

c) *Azione dell'istamina.* — Può esser interessante veder quale sia l'azione dell'istamina perchè in questo caso la caduta della pressione è di origine periferica. Abbiamo visto che stimolando il vago la caduta della pressione media si accompagna ad un aumento del polso periferico perchè la Mn. scende più di Mx. Ora vediamo invece che durante la caduta di pressione determinata dall'istamina tale fenomeno non si verifica. Può esser interessante confrontare il modo opposto di comportarsi della pressione differenziale durante la caduta di pressione determinata dalla stimolazione del vago e dall'azione dell'istamina. Nel primo caso l'ampiezza del polso alla femorale aumenta in confronto del polso alla carotide. Nel secondo caso tende se mai a diminuire. A prescindere dalla minor frequenza del ritmo durante la stimolazione del vago, la quale evidentemente non può darci ragione del fenomeno, dobbiamo certamente tener conto delle condizioni del letto arteriolare e capillare, che determinano la resistenza periferica. Sotto l'azione della istamina cade la pressione diastolica, ma cade anche di più la pressione sistolica perchè le resistenze periferiche si riducono a poca cosa. Siamo nelle condizioni di un liquido che viene spinto ritmicamente entro un

tubo ampiamente aperto ad un estremo. La pressione sistolica in vicinanza dello sbocco non può salire perchè l'efflusso è troppo rapido. Al contrario durante la stimolazione del vago la pressione sistolica alla femorale non scende più della pressione sistolica alla carotide perchè le resistenze periferiche non son mutate.

Nelle condizioni sperimentali sinora descritte dunque non ci è riuscito di mettere in luce fatti tali da postulare un attivo intervento delle arterie, nonostante che gli squilibri emodinamici provocati in modi così diversi offrissero condizioni probabilmente molto opportune al manifestarsi di tali ipotetici interventi. Le piccole differenze riscontrate nelle curve distali della pressione arteriosa, in confronto con le curve ottenute dalla carotide, noi crediamo di poterle riferire tutte a fattori noti: gettata, elasticità delle arterie, resistenze periferiche, ecc., nè ci sembra vi sia bisogno di postularne di nuovi. Ci si possono fare però due obbiezioni. La scarsa sensibilità del manometro a mercurio, per la più volte ricordata discordanza fra il ritmo del polso e il periodo d'oscillazione del manometro, e la possibilità che eventuali differenze fra curva centrale e curva distale della pressione sieno neutralizzate dal fatto che la pressione alla carotide è già una pressione periferica. Obbiezione quest'ultima che non ha molto valore quando si pensi che in clinica si confronta la pressione al braccio con la pressione alla caviglia, ma di cui abbiamo voluto comunque tener conto. Abbiamo allora mutato la tecnica delle esperienze, sostituendo al cuore un dispositivo per realizzare una circolazione artificiale pulsante fra l'aorta discendente e la cava.

Nella figura qui unita è rappresentato lo schema dell'esperienza.

Una bottiglia di Mariotte mantenuta ad un'altezza di circa 80 cm. è posta in connessione con una canula infilata nell'aorta toracica, poco sopra il diaframma. Fra la bottiglia di Mariotte e l'imbocco dell'aorta è posta una piccola pompa a mano, munita di valvole, destinata a riprodurre la sistole cardiaca. Una grossa canula introdotta nella cava ascendente lascia libero

l'efflusso del liquido circolante (sangue Ringer ossigenato). Un manometro a mercurio è connesso ad una canula introdotta nel lume stesso dell'aorta attraverso il tronco celiaco e l'altro manometro è introdotto nell'arteria poplitea.

Questo semplicissimo dispositivo permette di regolare a volontà il ritmo e l'intensità delle pulsazioni. Mantenendo la bottiglia di Mariotte ad un livello sufficiente si rende possibile una circolazione a flusso continuo anche negli intervalli durante i quali non si fa funzionare la pompa, cosicchè i polsi che quest'ultima determina si innalzano sopra una pressione base superiore allo zero.

Vediamo allora brevemente l'andamento delle due curve in varie condizioni di circolo, non senza aver premesso che la pressione alla poplitea in nessuna condizione viene a superare la pressione all'aorta.

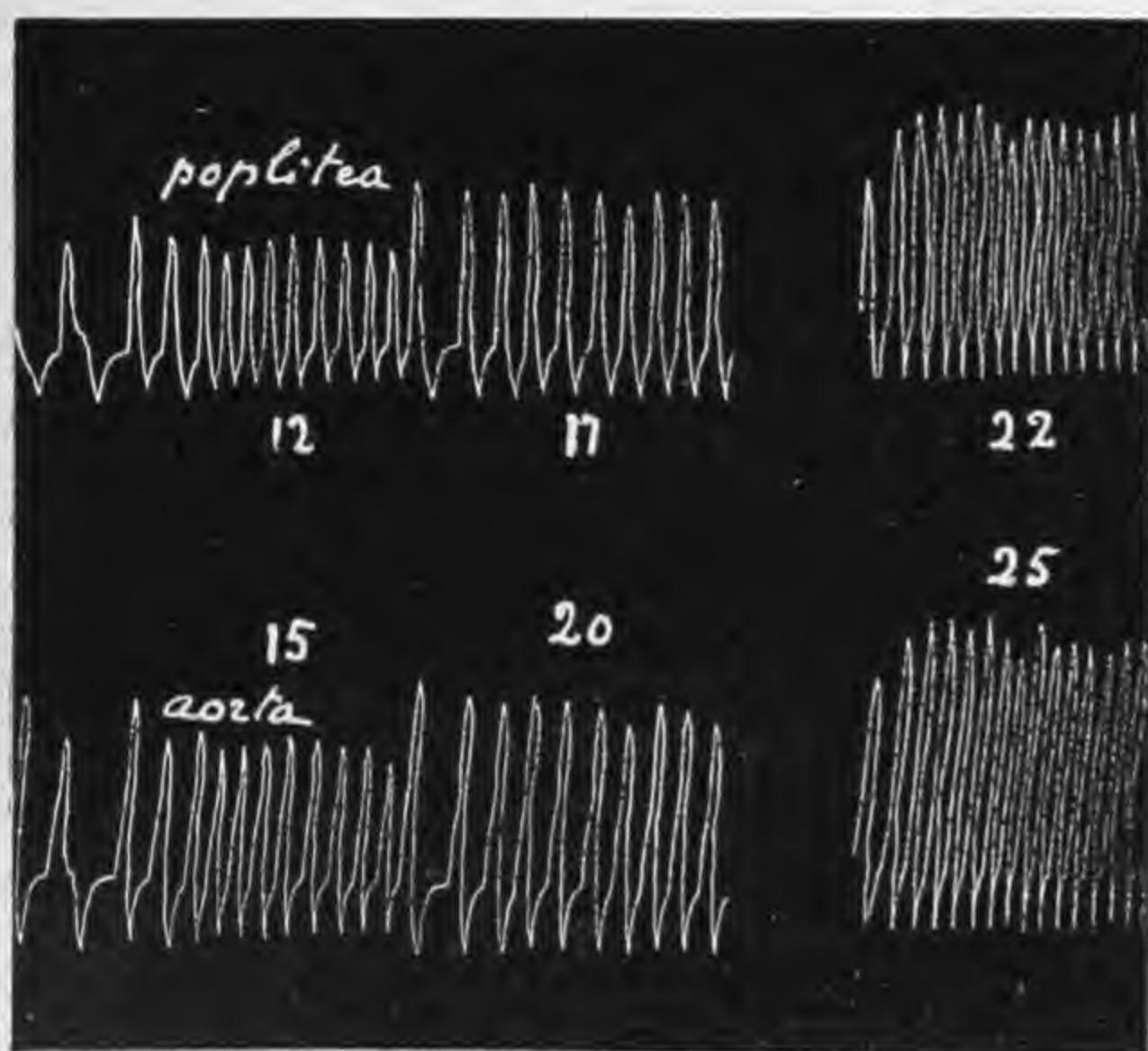



FIG. 5. — L'aumento della gettata si ripercuote in egual misura al centro e alla periferia. Le cifre indicano il valore della pressione differenziale in mm. di Hg.

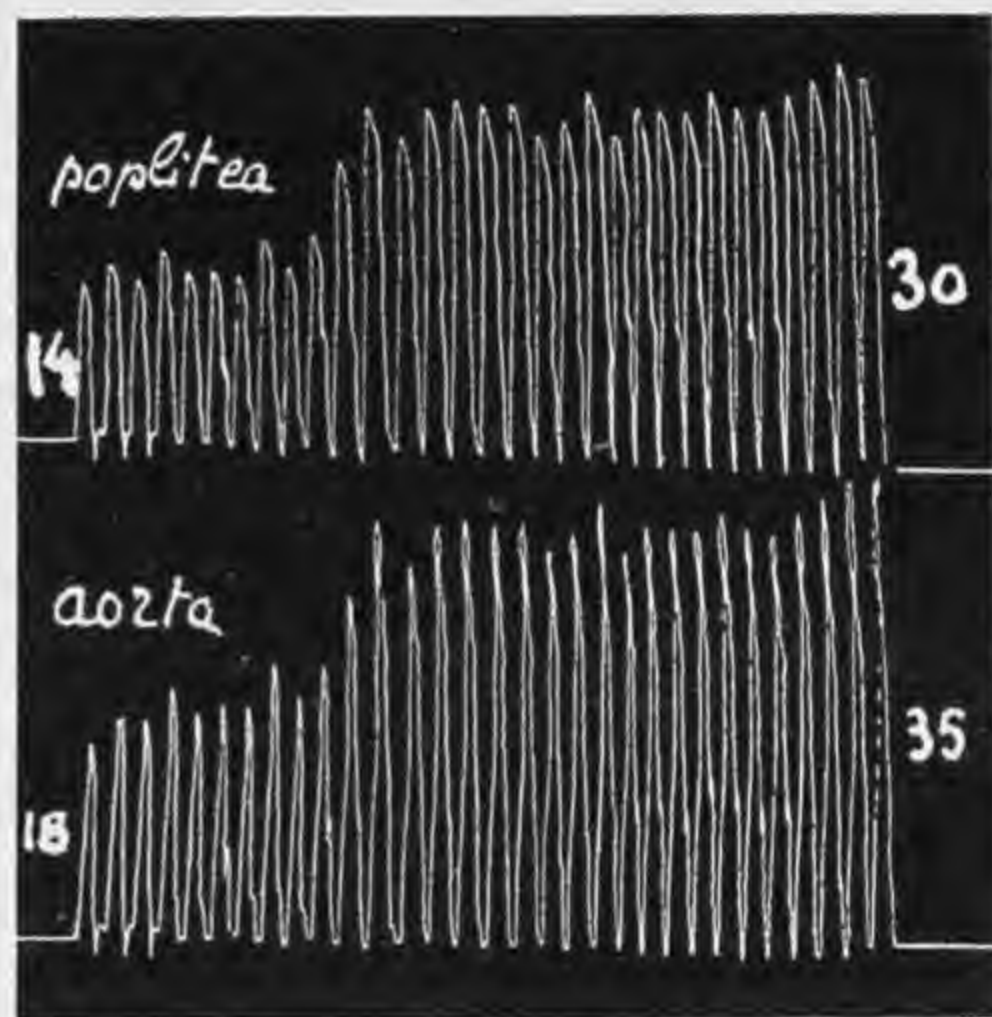



FIG. 6.

a) Quando aumenta la gettata il polso popliteo in condizioni normali non aumenta più del polso all'aorta (fig. 5-6). Ma se il preparato è sotto l'azione di piccole dosi di un vasodilatatore periferico, ad esempio l'acetilcolina l'aumento del polso popliteo è minore dell'aumento del polso al centro (fig. 7) il che dimostra quale sia l'effetto della diminuzione delle resistenze periferiche sulla pressione sistolica, essendo qui la pressione diastolica poco o punto modificata.

b) *Azione dell'adrenalina*. — La figura 8 documenta in modo evidente l'azione dell'adrenalina. Si osservi come l'aumento della pressione sistolica sia maggiore alla periferia che al centro; e come in conseguenza di ciò la pressione poplitea tenda ad egualiare la pressione che regna nell'aorta, senza però raggiungerla nè sorpassarla. Anche la pressione diastolica aumenta alla periferia più che al centro cosicchè il polso periferico si mantiene più piccolo del polso centrale.

Sia al centro che alla periferia la pressione massima sale più della minima, cosicchè la pressione differenziale aumenta. Poichè non è qui in gioco

un aumento della gettata, che è stata tenuta a un livello costante, l'effetto è dovuto certamente alla diminuzione della velocità con cui si effettua lo scarico delle arterie, per la vasocostrizione periferica. Ciò permette un più rapido riempimento dell'arteria e quindi, a parità di gettata, un maggiore aumento della pressione sistolica.

c) *Azione dell'istamina.* — Analogamente a quanto abbiamo visto nell'animale intatto l'istamina determina una caduta di pressione assai più evidente alla periferia che al centro (fig. 9 e 10). La pressione sistolica cade più della diastolica, cosicchè la differenziale diminuisce. Si ha dunque il fenomeno opposto a quello determinato dall'adrenalina, ed è logico quindi trovarne la spiegazione nella vasodilatazione periferica i cui effetti sono più evidenti nelle arterie lontane che nelle arterie vicine, e più sulla pressione sistolica che sulla diastolica.

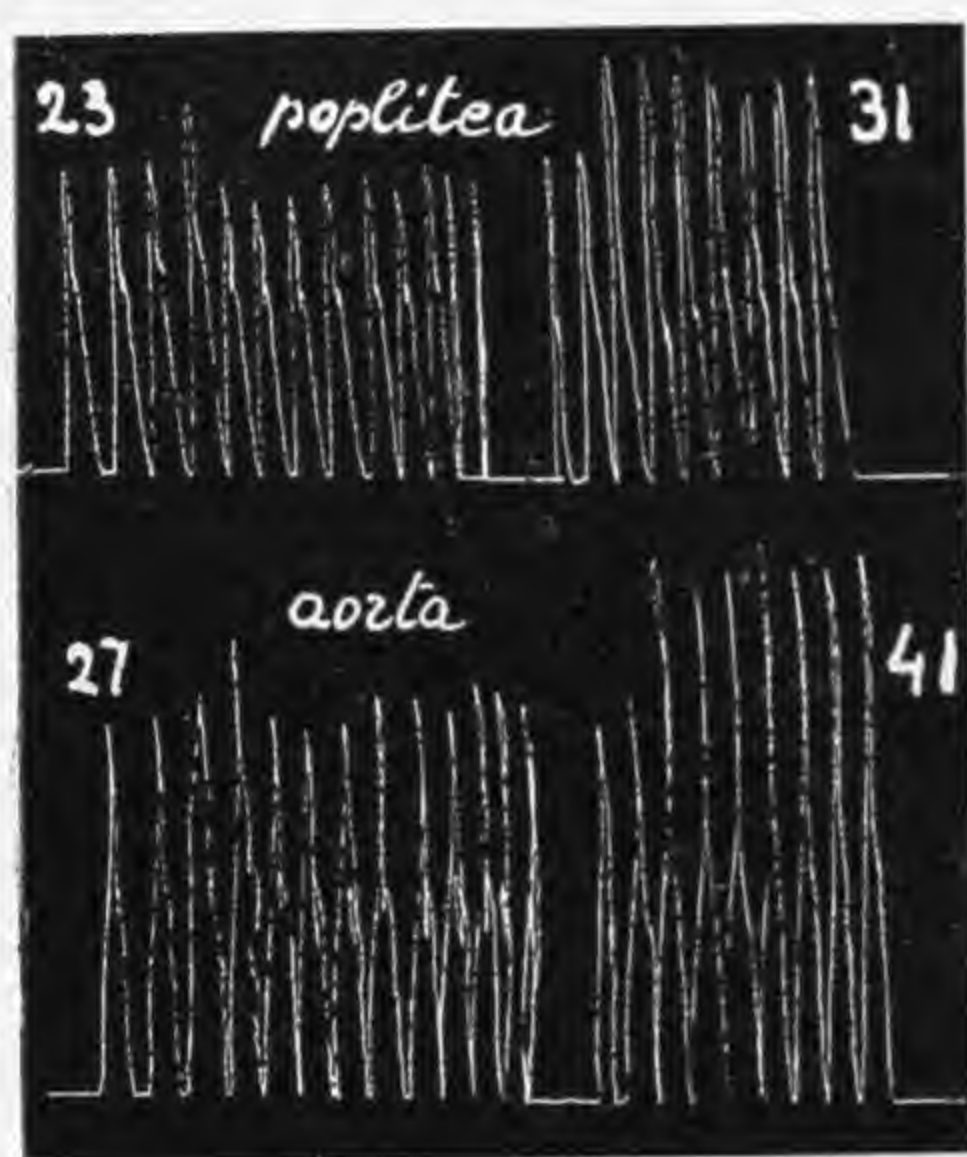



FIG. 7. — Quando il preparato è sotto l'azione dell'acetilcolina l'aumento della gettata è risentito più al centro che alla periferia.

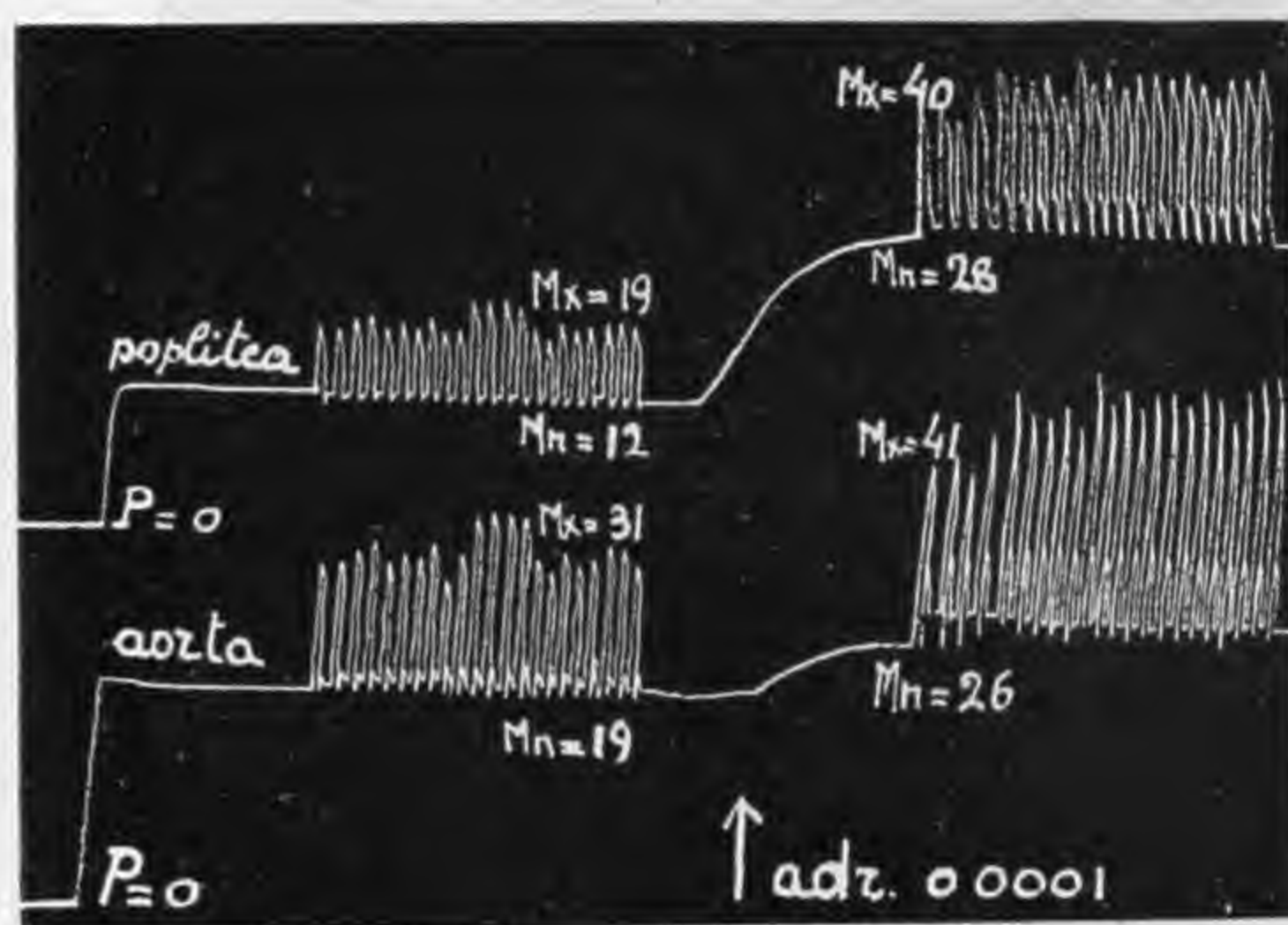



FIG. 8. — Per azione dell'adrenalina la pressione alla poplitea s'innalza più della pressione aortica e tende a raggiungerla.

Il confronto tra la curva emodinamica ottenuta da un'arteria centrale con quella ottenuta da un'arteria periferica, in occasione di squilibri circolatori di varia natura, ha dunque posto in rilievo come il polso periferico si modifichi spesso in modo diverso dal polso centrale. Aumenti e diminuzioni della gettata e del ritmo, vasocostrizioni e vasodilatazioni periferiche, possono tutti rendere dissimili le due curve emodinamiche. Però in nessuna circostanza è necessario di ricorrere all'ipotesi di un intervento attivo delle arterie per interpretare i risultati. La possibilità di un tale intervento, nelle nostre esperienze, ci sembra pertanto straordinariamente improbabile. Ci si può obbiettare la possibilità che nell'animale in narcosi o nell'animale appena ucciso le arterie abbiano perduto il potere di contrarsi rapidamente. Ma se pensiamo che il cuore estratto dall'organismo e perfuso con liquido di Ringer può pulsare per ore ed ore, e che le arterie stesse, isolate dall'organismo e immerse in liquidi opportuni, conservano a lungo l'attitudine a lente e ritmiche contrazioni, l'obbiezione ci sembra aver poco peso.

Altra obbiezione possibile è la scarsa sensibilità dei nostri mezzi d'indagine. Ma il fatto essenziale è che in nessun caso abbiamo osservato ipertensione distale, fosse pure di un millimetro di mercurio. Anche sotto l'azione dell'adrenalina la pressione nell'arteria poplitea è sempre inferiore di qualche millimetro alla pressione in carotide e in aorta. In fondo non dobbiamo dimenticare che il punto di partenza e l'argomento principale della dottrina della sistole attiva delle arterie è l'esistenza di ipertensioni tibiali nell'uomo.

Infine si può pensare che quanto è vero nel cane possa non esser vero nell'uomo. Potremmo accettare senz'altro l'obbiezione se non vi fossero secondo noi ragioni più plausibili per spiegare le differenze. Nell'animale abbiamo misurato la pressione che regna nell'interno dell'arteria, nell'uomo misuriamo oltre la pressione endoarteriosa la resistenza della parete dell'arteria e la resistenza dei tessuti.

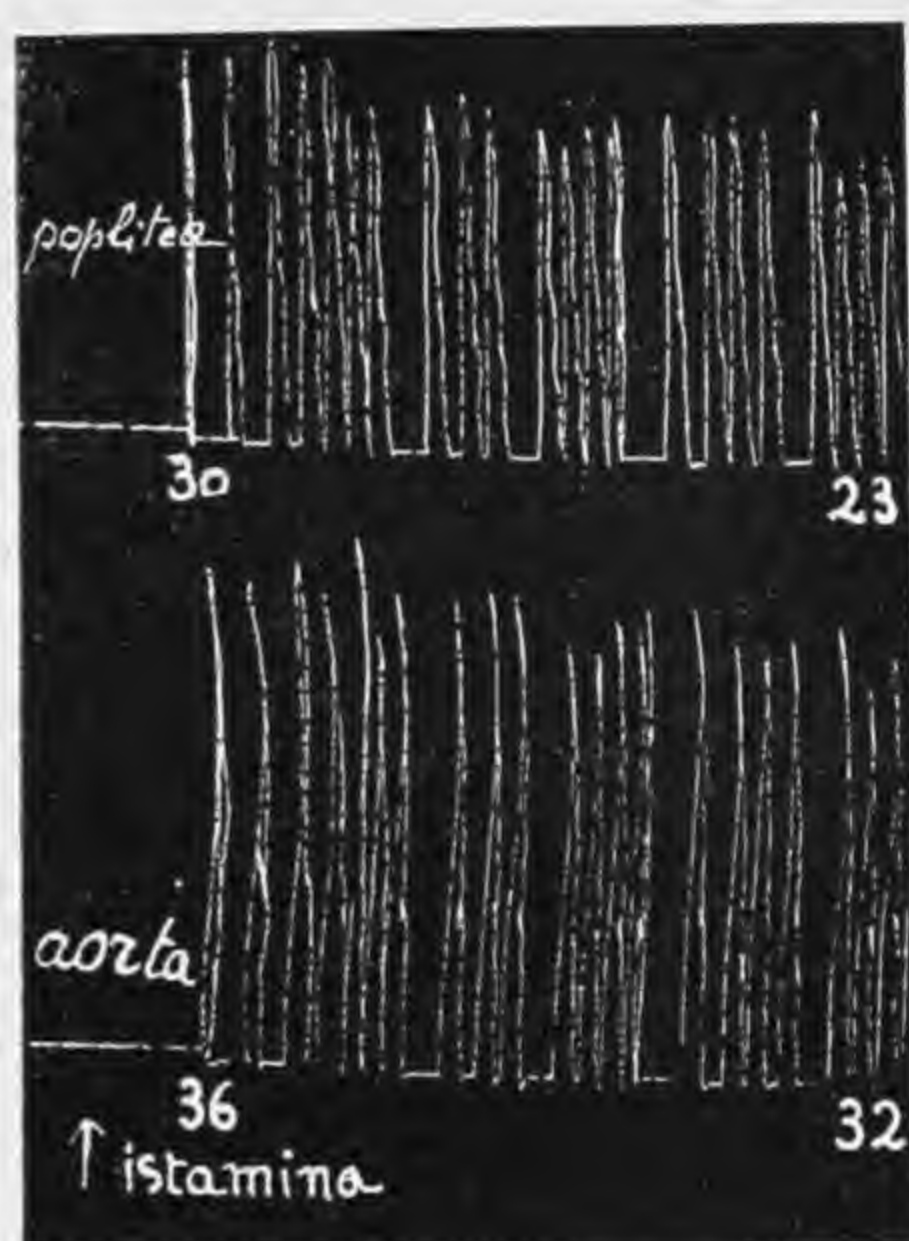



FIG. 9. FIG. 10.

L'istamina determina una caduta di pressione assai più evidente alla periferia che al centro.

Abbiamo già avuto occasione di accennare alla possibilità che tali resistenze siano diverse agli arti superiori e agli arti inferiori e ancora che esse influiscano in misura diversa sulla misura della pressione massima e sulla misura della pressione minima così da spiegarci come si possano avere alla tibiale ipertensioni sistoliche scompagnate da ipertensioni diastoliche. È un argomento cui si è dato grande importanza da parte di chi sostiene la sistole attiva delle arterie.

Ora che le nostre esperienze ci inducono a dubitare seriamente dell'esistenza di ipertensioni distali, è logico che noi si vada più insistentemente a cercare nella resistenza della parete arteriosa e dei tessuti una spiegazione plausibile di quanto si osserva in Clinica. Vorremmo quindi soffermarci un momento su questo punto.

Consideriamo due arterie dello stesso calibro ma con pareti diversamente resistenti alla compressione e ammettiamo che nel loro interno si abbiano

oscillazioni di pressione identiche. Se andremo a comprimerle col bracciale dell'oscillometro fino al collasso completo, cioè fino alla scomparsa del polso al disotto del punto compresso, dovremo certamente esercitare una pressione maggiore sull'arteria più resistente. La pressione sistolica risulterà dunque maggiore per l'arteria a pareti più resistenti. Sarà altrettanto per la pressione diastolica? Certamente no perchè la misura oscillometrica della pressione minima è, fino ad un certo punto, indipendente dalla pressione che bisogna esercitare sull'arteria per collassarla completamente nella fase diastolica. Oggi infatti noi leggiamo la minima nel punto di passaggio fra la zona delle oscillazioni inframinimali e la zona delle grandi oscillazioni, quando cioè le oscillazioni non diminuiscono più che molto debolmente e la contropressione nel bracciale è inferiore a quella che sarebbe necessaria per collassare completamente l'arteria nella fase diastolica. E poichè la minima si legge nel momento in cui la pressione che grava sulla parete esterna equivale alla pressione che agisce sulla parete interna dell'arteria, quando la parete arteriosa è completamente detesa, libera di oscillare al massimo, è evidente che lo stato della parete non potrà influire sul livello al quale l'equilibrio è raggiunto, ma soltanto potrà influire sull'ampiezza assoluta della oscillazione massima a cui si verifica l'equilibrio. Noi riteniamo che sia questa la ragione principale per la quale mentre riscontriamo tanto di frequente ipertensione tibiale sistolica, non riscontriamo quasi mai una corrispondente ipertensione diastolica. E abbiamo buone ragioni per ammettere che la rigidità delle pareti delle arterie degli arti inferiori sia maggiore di quella degli arti superiori. Esse devono opporsi di continuo alla pressione idrostatica ed è molto probabile che si mantengano più contratte che agli arti superiori per non lasciarsi sfiancare. L'aumento di tono rende le pareti arteriose più resistenti alla compressione. L'importanza di questo fatto è stata posta in giusto rilievo da Pari il quale, come abbiamo visto, ammette appunto che le arterie si oppongano alla pressione idrostatica contraendosi, e spiega in tal modo l'ipertensione sistolica. Ma mentre egli ricorre all'ipotesi di contrazioni ritmiche nella fase cardio-sistolica, perchè non trova aumento della pressione diastolica, noi, in base alle considerazioni fatte più sopra, non abbiamo affatto bisogno di ammettere che le contrazioni siano ritmiche, per spiegare perchè la minima non aumenta.

Il semplice spasmo continuo delle pareti, cosa fisiologicamente ultraprobabile, può bastare a spiegare tutto.

Ma disponiamo anche di validi argomenti anatomici per ritenere che la rigidità delle pareti arteriose sia maggiore agli arti inferiori.

Calì in un recente studio comparativo delle arterie femorali, in confronto delle omerali, ha dimostrato che a cominciare dal 40° anno di età il reperto è profondamente diverso. Mentre le omerali sono indenni o quasi, le femorali si presentano notevolmente ispessite ed alterate. Le alterazioni sono prevalentemente a carico della tonaca media, quella cioè che dà particolare resistenza alla parete vasale, e consistono sopratutto in fenomeni di calcificazione. Le femorali insomma si trasformano in tubi a pareti assai più rigide delle omerali e proprio nell'età a partire dalla quale più frequente è trovare ipertensioni tibiali (Luisada).

Concludendo possiamo dire che i risultati in complesso negativi delle nostre esperienze e le poche osservazioni che i fatti stessi suggeriscono vengono a confermarci nell'idea che la dottrina della sistole attiva delle arterie sia ancora molto ipotetica e richieda una base sperimentale assai più solida prima d'aver diritto di cittadinanza in Clinica.

RIASSUNTO.

Per tentare una dimostrazione diretta della dottrina che attribuisce alle arterie la proprietà di contrarsi ritmicamente nella fase cardiosistolica abbiamo confrontato le curve emodinamiche ottenute dalla carotide e dall'aorta con quelle ottenute da un'arteria distale, la poplitea, in varie condizioni sperimentali. Determinando in varia guisa squilibri circolatori, sia mediante modificazioni del ritmo cardiaco e della portata, sia mediante vasocostrizioni e vasodilatazioni periferiche, abbiamo osservato che l'andamento della curva distale spesso è discorde da quello della curva centrale. Crediamo però di poter interpretare i fatti osservati alla luce delle comuni leggi emodinamiche, cosicchè dalle nostre esperienze non emerge alcun argomento a favore della dottrina della sistole arteriosa.

BIBLIOGRAFIA.

Per i dati bibliografici vedi sopratutto:
GALLAVARDIN. *La tension artérielle en Clinique*. Masson, 1920.
TIGERSTEDT. *Physiol. d. Kreislaufes*. Urban u. Schwarzenberg, 1924.
LUISADA. *Ipotensione, iposfigmia e deficenze di circolo*. Pozzi, 1929. (Collana del « Policlinico »).
CALÌ. Arch. Ital. di Anatomia e Istol. Patol., 1931, n. 4, pag. 835.
CERUTTI. Arch. di Scienze biol., VII, 380, 1925.
CRUICKSHANK a. SUBBA RAU. Journ. of Physiol., 64, 65, 1927.
FULL. Klin. Woch., 1922.
HASEBROECK. *Ueber d. extrak. Kreislauf des Blutes*. Jena, 1914.
HILL e FLACK. British Med. Journal, 1909, pag. 272.
HILL e ROWLANDS. Heart, 1911-12, p. 219.
HURTLE. Cit. da TIGERSHEDT.
LUISADA e TREMONTI. Lo Sperimentale, 82, 5, 1928.
MARGARIA. Minerva Medica, 10 giugno 1925, pag. 481.
MURRAY. Brit. Med. Journal, 28 marzo 1914.
PARI. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 91, 92, 93, 1924.
PEZZI. Le malattie del cuore, 30 giugno 1923.
RONCATO. Atti R. Istit. Ven. Scienze, 1919.20, 79, p. 11.
ID. Arch. Fisiol., vol. XVI, XVII, XX.
RONCATO e LUISADA. Atti della Soc. Med. Chir. di Padova, VII, 209, 1930.
TEISSIER. Bull. de l'Acad. de Méd., 1908.
ID. Paris Méd., luglio 1913.

III.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Padova
diretto dal prof. C. Frugoni.

Dermatomiosite.

(Osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche).

Prof. Vittorio Scimone
aiuto e docente.

Dott. Egidio Antoniazzi
assistente vol.

Dacchè nel 1887 Wagner, Hebb ed Unverricht, indipendentemente l'uno dall'altro, ma quasi contemporaneamente, descrissero un particolare quadro morboso, cui poi l'Unverricht stesso diede il nome di dermatomiosite, il numero dei casi che si sono andati raccogliendo nella letteratura è rimasto relativamente poco numeroso, ed ancora più scarse sono rimaste le acquisizioni sicure specie per quanto riguarda eziologia e patogenesi.

A noi è occorso nel giro di pochi mesi di osservare in Clinica due casi di dermatomiosite che abbiamo potuto seguire in tutto il loro decorso — acuto in uno, acutissimo nell'altro — sino all'esito, e studiare anche anatomo-patologicamente ed istologicamente, cosicchè ci sembra di un certo interesse farne oggetto di comunicazione.

Caso I. — A. B., anni 33, casalinga, da Adria. Nulla nel gentilizio. Nascita, allattamento, sviluppò somatico e psichico regolari. Le mestruazioni si iniziano a 13 anni, sono state sempre regolari; amenorrea da 8 mesi, epoca dell'ultima gravidanza. A 23 anni sposò uomo sano, dal quale ha avuto 4 figli nati a termine; ha avuto anche un aborto ed un parto prematuro. Dedita sin dall'infanzia alle faccende di casa, non si è mai sottoposta a fatiche eccessive. Abita casa sana, fa uso moderato di cibi e bevande; è astemia, non fuma, non tabacca. Non ha sofferto di malattie di qualche rilievo sino alla forma attuale.

Otto mesi fa, in secondo giorno di puerperio, la paziente venne colta da senso di malessere, modica febbre preceduta da brivido, tosse, scarso catarro. Tale indisposizione, diagnosticata come influenza, durò solo qualche giorno, dopo di che la paziente si rimise completamente e potè iniziare regolarmente l'allattamento del bambino.

Due mesi dopo però cominciò a notare una tumefazione edematosa in corrispondenza delle palpebre inferiori, del labbro superiore e della regione sternale; al disopra della tumefazione la cute era leggermente arrossata e pruriginosa Non misurò la temperatura, nè ebbe sensazioni particolari subbiettive di calore. La tumefazione nei giorni seguenti gradualmente andò aumentando e si estese a tutta la faccia, al collo ed alla porzione superiore del torace: l'edema della faccia fu di tale entità da ostacolare notevolmente l'apertura della bocca e delle palpebre. La lingua, le fauci e la laringe non erano prese dalla tumefazione. I sanitari che ebbero a visitarla in quell'epoca diagnosticarono alcuni un'urticaria, altri un'eresipela Dopo un paio di mesi di questa sintomatologia la tumefazione del viso si fece un po' meno evidente, però la paziente cominciò a notare come un senso di pesantezza alle gambe e alle braccia, che si accompagnava a una lieve, ma progressiva diminuzione della forza degli arti.

Non ebbe a soffrire vere e proprie parestesie, ma solo qualche lieve formicolìo alla punta delle dita delle mani e come un senso di laccio alla coscia specie quando si piegava. Dopo breve tempo dall'insorgere di questo secondo tipo di disturbi, la paziente notò tumefazione alle mani, ai polsi e alle gambe fino a metà coscia da ambo i lati:

la cute sovrastante era un po' arrossata con qualche puntino più rosso, ma non presentava le chiazze di eritema come al viso. Tali tumefazioni al viso ed al collo subirono lente e lievi variazioni, mentre nelle altre regioni, in qualche momento regredirono fino alla totale scomparsa. Ed intanto l'astenia andava sempre più aggravandosi tanto che in un primo tempo dovè abbandonare i lavori più faticosi, ed in seguito fu obbligata a rimanere parecchie ore del giorno seduta od a letto, mentre in quest'ultimo tempo l'astenia raggiunse un grado tale da riuscirle impossibile anche di vestirsi senza essere aiutata. Ed intanto si è andata rendendo difficile anche la deglutizione di cibi solidi; la voce si è fatta rauca ed è comparsa febbre, che però non è stata regolarmente controllata. L'appetito è notevolmente diminuito mentre le funzioni dell'apparato digerente sono normali.

E. O. Decubito obbligato supino. Facies amimica, inespressiva, dovuta principalmente alla imbibizione notevole della cute del volto la quale si presenta succulenta, edematosa particolarmente agli zigomi, coperta da chiazze di eritema di varia grandezza e forma che invadono la regione zigomatica di destra, la laterale D. del naso, le palpebre, la fronte. La cute edematosa non conserva l'impronta del dito che vi si infossa. Al cuoio capelluto si notano delle chiazze in cui i capelli sono molto radi senza che si giunga a una vera area celsi.

Un edema dello stesso tipo si trova in corrispondenza delle braccia, specialmente a D. e vicino al gomito, tanto da dare all'arto di questo lato un contorno fusiforme a salsicciotto. Non si rilevano segni di lesioni distrofiche a carico delle appendici cutanee, se si eccettuano i capelli, come si è già detto.

Il polso è ritmico, di ampiezza normale, piuttosto molle, frequente (100').

Per essere brevi si può dire che l'esame sistematico dei vari organi e sistemi non lascia apprezzare nulla di particolare ove si eccettui una modica tumefazione della milza, la quale si delimita in alto all'8° spazio sull'ascellare media, ed in basso si palpa per circa due dita oltre l'arco costale, dura, con bordo tagliente.

I rilievi più importanti si hanno a carico dell'apparato neuro-muscolare: abbiamo detto come il decubito dell'ammalata è quello supino obbligato; invitata a mettersi a sedere non riesce a piegarsi sul letto e, solo se aiutata, può farlo; però in questa posizione non riesce a mantenere ritto il capo, il quale ricade pesantemente all'indietro ovvero si ripiega lateralmente. Sostenendo l'ammalata si riesce anche a farle compiere qualche passo: l'andatura non presenta particolare carattere; però la paziente si trascina con grande sforzo e dopo un po' le gambe si ripiegano per cui è necessario porla a letto.

A carico della motilità dei muscoli innervati dai nervi cranici non si nota nulla a carico del III e del IV; facendo tenere a lungo lo sguardo nelle posizioni laterali estreme, la paziente accusa stanchezza e dolenzia e compaiono scosse di nistagmo. La rima boccale viene aperta al massimo per un'ampiezza di 3 cm.; invitando l'ammalata a compiere per un certo tempo i movimenti della masticazione, si rileva presenza di dismasesia; dopo aver aperto e chiuso un certo numero di volte le mascelle la paziente è obbligata ad arrestarsi e può riprendere il movimento soltanto dopo un certo periodo di riposo; il che si ripete anche durante l'assunzione dei cibi.

La palpazione dei muscoli, particolarmente di quelli posteriori della nuca, li rileva contratti, duri, tesi. Se invitiamo l'ammalata, in posizione supina, a sollevare la testa, notiamo come questo movimento le riesca impossibile; così pure messa la testa nelle posizioni laterali ed oblique l'ammalata non riesce a raddrizzarla; tutto questo depone per un altissimo grado d'insufficenza motoria dei muscoli della nuca.

Anche i muscoli della respirazione presentano uno stato di notevole deficenza cinetica: la forza inspiratoria ed espiratoria misurata con i comuni metodi si è mostrata 10 volte circa inferiore alla norma

I muscoli del dorso si presentano essi pure colpiti: l'ammalata non riesce infatti a sollevare le spalle e messa seduta si piega da un lato o da un altro. Se essa vuol mettere in azione i muscoli del torchio addominale, lo fa stentatamente rilevando una debolezza notevole dei retti che alla palpazione appaiono divaricati sulla linea mediana, astenici. I riflessi addominali sono provocabili.

Per quanto riguarda gli arti superiori, essi sono mantenuti in uno stato di semiflessione; i bicipiti, specialmente quello di S. si palpano duri, contratti, come del resto sono, benchè in grado limitato, anche gli altri muscoli. I movimenti attivi sono molto ridotti e questo sia per la contrattura, sia per la diminuzione della forza bruta.

Anche i movimenti passivi sono limitati dalla contrattura stessa cosicchè non si riesce ad estendere completamente l'avambraccio sul braccio o mettere la mano in completa supinazione o pronazione. I movimenti degli interossei e dei lombricali sono conservati. Al dinamometro la forza è risultata di 7 anzichè di 70.

Se si cerca di abdurre le braccia bilateralmente, si nota che tale movimento è limitato dalla contrattura dei pettorali che si palpano duri e tesi come gli altri muscoli. I riflessi degli arti superiori sono conservati come di norma. La pressione sui tronchi nervosi non riesce particolarmente dolente.

Per quanto riguarda gli arti inferiori essi sono mantenuti inerti, abbandonati, con il piede in estensione esagerata. La paziente è incapace a sollevare l'arto; la flessione della gamba sulla coscia è invece possibile per quanto limitata: anche tutti gli altri movimenti sono notevolmente ridotti per lo stato di contrattura e di dolorabilità dei muscoli. La forza è notevolmente diminuita. I riflessi patellari ed achillei sono normali.

La sensibilità cutanea è dappertutto integra.

La psiche è normale.

Esami speciali: esame emocromocitometrico: emoglobina 70; globuli rossi 3.800.000; globuli bianchi 5500; valore globulare 0,92.

Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 72, eosinofili 2, monociti 4, linfociti 22.

Esame delle urine: nulla di notevole.

Cutireazione alla tubercolina: debolmente positiva.

Reazione di Wassermann e Meinike: negative.

Pressione arteriosa: 100/80.

Esame del fondo dell'occhio: normale in O.O.

Elettrocardiogramma: nulla di notevole.

Esame otorinolangoiatrico: rinite atrofica ozenatosa; stato tumido subedematoso delle mucose faringea e laringea. Leggera cofosi bilaterale per stato catarrale delle trombe. Non alterazione della riflettività vestibolare. Corde vocali subedematose; nella fonazione non vengono perfettamente a contatto per astenia muscolare.

Ricerca della trichina nelle feci negativa.

Esame elettrico: ineccitabili i muscoli bicipiti da ambo i lati. Debole ma eguale l'eccitabilità faradica dei muscoli degli arti e del tronco. Alla corrente galvanica ravvicinate ovunque ed in eguale misura le dosi di apertura al catode ed all'anode. Non esistono segni di reazione degenerativa.

Emocultura: ripetutamente eseguita in varii terreni, anche per anerobii, costantemente negativa.

Le prove farmacodinamiche non mettono in evidenza particolari disestesie del sistema neuro-vegetativo.

L'esame bioscopico di un tratto di cute e di muscolo bicipite diedero risultati analoghi a quelli eseguiti dopo la necroscopia e che verran descritti più oltre.

Decorso. Nei 3 mesi in cui l'ammalata fu degente in clinica la temperatura fu sempre febbrile, raggiungendo talora gradi anche alti con delle larghe remissioni mattutine. Talora l'accensione febbrile fu preceduta da brivido iniziale. L'edema della cute alla faccia, al collo ed agli arti superiori si mantenne costantemente, presentando però, specie alle braccia, delle variazioni d'intensità talora anche notevoli. Nell'ultimo periodo l'edema si estese anche, ed intenso, alle mani ed agli arti inferiori. Anche l'eritema si mantenne costante al volto, al collo ed alla regione sternale, mentre agli arti comparirono delle chiazze cianotiche.

L'astenia andò sempre più facendosi rilevante e solo per un breve periodo si ebbe una lieve remissione, tanto che l'ammalata riusciva a muovere il braccio destro. L'astenia dei muscoli respiratorii anch'essa andò lentamente progredendo, e le vie respiratorie erano ingombre di catarro che l'ammalata non riesciva ad espellere, data l'inefficacia dei poco validi colpi di tosse. Anche la masticazione divenne sempre più difficile, cosicchè l'alimentazione si riduceva a pochi liquidi, ed anche di questi la deglutizione era difficoltata.

La tumefazione della milza si mantenne costante nelle proporzioni più sopra descritte.

Un mese circa prima del decesso venne lentamente formandosi nel cavo pleurico di S. un versamento libero, che, evacuato, mostrò caratteri essudativi e che si riformò rapidamente dopo l'evacuazione.

Nell'ultimo mese l'inferma fu costretta ad un'immobilità assoluta non riuscendo a compiere il benchè minimo movimento, mentre l'edema si rendeva sempre più manifesto.

Negli ultimi 3 giorni di vita i fatti a carico dell'apparato respiratorio si resero più intensi, determinando l'esito.

Il reperto anatomo patologico diede:

Cute bianco-diafana, assai succulenta agli arti e alla superficie dorsale del tronco. Eritema con desquamazione epidermica alla metà sinistra della faccia e per breve tratto alla bozza frontale destra; tracce di questa stessa alterazione si notano alla radice del collo. La musculatura è ovunque profondamente anemica, color grigio-giallo o foglia secca specie agli arti e ai muscoli pettorali; fra i fasci di questi, e particolarmente in vicinanza delle ossa, numerose e piccole infiltrazioni emorragiche.

Calotta e meningi normali. Lieve soffusione emorragica subaracnoidea alla regione rolandica. Cervello, ventricoli laterali, nuclei della base, ponte, bulbo e cervelletto, normali. Ipofisi e pineale di aspetto e dimensioni normali.

La pleura sinistra contiene abbondante essudato di tinta emorragica e si presenta disseminata di nodi tubercolari submiliarici, grigi. Leggero idropericardio. Cuore aumentato di volume, con miocardio flaccido, non ipertrofico, torbido, edematoso; trabecole sottili, papillari esili.

Milza di oltre un terzo il volume normale, con capsula opacata e con polpa soda, color feccia di vino sul cui fondo spiccano i follicoli. Nell'interno dell'organo cinque-sei nodi caseosi grossi come un cece.

Reni modicamente congesti.

Stomaco e duodeno: nulla di notevole.

Fegato: piuttosto ingrossato e congesto.

Laringe: edema delle pliche ariepiglottiche.

Tiroide un po' ingrossata; surreni normali.

Esame istologico:

Fissazione in alcool, formolo, Zenker acetico, liquido di Carnoy. Colorazione con ematossilina-eosina, Unna-Pappenheim, Van-Gieson, Mallory-Vannucci, Del Rio-Rortega, Volterra, Bielschowski-Levi. Per il sistema nervoso furono adottati i metodi di Nissl, Di Castro, Besta.

Ghiandole endocrine.

Ipofisi. L'osservazione più accurata non fa rilevare che una uniforme prevalenza delle cellule eosinofile contrastante con una relativa scarsezza degli elementi basofili. In numerosi acini abbonda la sostanza colloide, di cui è pieno anche il lobo intermedio. Non si notano segni di infiltrazione nè a carico del lobo ghiandolare nè di quello nervoso che del resto ha struttura normale.

Timo. Completamente immersi nell'adipe si trovano numerosi lobuli ghiandolari di cospicue dimensioni: la distinzione fra corticale e midollare è poco evidente e se mai prevale quest'ultima che in alcuni punti giunge a toccare la periferia dei singoli lobuli. Il tessuto linfoide predomina fortemente su tutto il resto, dando l'idea di un certo grado di iperplasia: immersi in esso numerosi e grossi corpuscoli di Hassal parzialmente calcificati. I capillari sono ectasici e pieni di sangue. Qua e là non rari polinucleati eosinofili.

Tiroide. Non presenta nulla degno di rilievo all'infuori di un modico grado di ectasia dei follicoli a contenuto colloidale chiaro e idropico. Non esistono segni minimi di infiltrazione in seno allo stroma.

Surreni. Struttura e rapporti normali delle due sostanze entrambe in stato di degenerazione vacuolare (fatto cadaverico ?). Non esistono focolai di infiltrazione.

Ovaie. Fortemente fibrose con numerosi corpi albicanti

Pancreas. Perfettamente normale.

Visceri.

Milza. Discreto grado di iperplasia e congestione della polpa. Follicoli di numero e dimensioni normali. Qua e là numerosi tubercoli miliarici con iniziale caseosi centrale.

Fegato. Lieve grado di degenerazione torbido-grassa. Struttura lobulare, spazi portali e stroma interstiziale normali

Stomaco e intestino. Normale la struttura e lo sviluppo delle varie tuniche nelle quali non si notano fatti patologici.

Midollo spinale. Sezioni praticate a livello del tratto dorsale e del rigonfiamento lombare colorate coi metodi di Nissl, di Castro e di Weigert, mostrano che il canale centrale è sostituito da un cumulo di cellule poliedriche e allungate, verosimilmente residui di elementi ependimali; fra esse si insinuano sottili fibre di nevroglia. Irrorazione sanguigna normale. Non cumuli linfocitari. Le cellule nervose delle corna anteriori hanno disposizione e dimensioni normali con zolle cromatiche perfettamente conservate; solo alcuni elementi delle corna laterali si mostrano poveri di sostanza tigroide ovvero questa è pulverulenta e ridotta a piccoli granuli, disposti alla periferia del protoplasma cellulare.

Nervi periferici (mediano, crurale, sciatico). Non è dato di riferire con precisione le condizioni delle fibre nervose poichè l'applicazione del metodo di Besta non ci diede buoni risultati e altri metodi non furono tentati. Con le comuni colorazioni in ogni modo, non sono visibili fatti flogistici o infiltrativi di sorta.

Muscolatura liscia. Studiata nelle tuniche muscolari dello stomaco, intestino, trachea, utero e di arterie varie, non mostra segni apprezzabili di alterazioni degenerative e tanto meno di infiltrazioni flogistiche.

Cuore. All'infuori di un modicissimo assottigliamento o del rigonfiamento di alcune fibre muscolari non si notano a carico del miocardio altre lesioni apprezzabili. Arterie e connettivo interstiziale perfettamente normali.

Cute.

L'epitelio di rivestimento è bene conservato nei suoi vari strati. Nel corion e fino agli strati più profondi del derma i capillari sono dilatati e pieni di sangue: attorno ad alcuni di essi esistono piccoli stravasi emorragici. Sparsi un po' ovunque, ma specialmente attorno alle ghiandole sudoripare, si nota un'infiltrazione di piccoli elementi rotondi simili a linfociti e di rare plasmacellule. I fasci collageni del derma sono rigonfi e fra loro divaricati per edema.

Sistema Muscolare striato.

Il muscolo più gravemente colpito è il bicipite brachiale ove già a piccolo ingrandimento si nota la presenza di un certo numero di cumuli cellulari, uniformemente costituiti e per lo più a disposizione perivasale (fig. 1). Se ne possono trovare più d'uno in uno stesso campo microscopico assumendo di solito forma allungata parallelamente al decorso delle fibre: essi sono costituiti quasi esclusivamente da piccoli elementi rotondi di tipo linfoide, con nucleo carico di cromatina circondato da un sottilissimo alone protoplasmatico; solo in alcuni il protoplasma è un po' più abbondante e solo raramente fra essi si scorge qualche polinucleato neutrofilo. Neppure con l'Unna-Pappenheim è possibile mettere in evidenza una sola plasmacellula. Le pareti dei vasi, per lo più arteriole precapillari, situati in grembo ai cumuli descritti, non presentano lesioni di sorta.

Oltre ai focolai così circoscritti, esiste fra le singole cellule o fra i fasci muscolari, una infiltrazione diffusa di elementi aventi caratteri identici a quelli anzi descritti.

Accanto a tali infiltrati, colpiscono poi subito le gravi alterazioni esistenti a carico delle fibre muscolari. Anzitutto grande diversità di dimensioni: accanto a fibre di calibro normale se ne trovano altre alquanto più grosse, altre e in maggior copia assai più sottili e sottilissime. Irregolarità di forma: accanto a fibre di calibro uniforme ve n'ha altre rigonfie in alcuni punti, altre varicose e tortuose a guisa di tronco di vite, altre a decorso serpeginoso, altre infine ridotte ai loro estremi a propaggini lunghe, sottili,

aniste, tali da simulare, specie se frammiste ad altre vicine, vere fibre connettivali. La distinzione infatti tra simili propaggini e il connettivo vero e proprio talora non riesce agevole se non ricorrendo ai metodi dell'impregnazione argentica o al Mallory, come si dirà più sotto.

Le fibre così gravemente colpite presentano i tipi più vari di degenerazione: la torbida, la torbido-grassa, la vacuolare, la ialina.

La striatura trasversale, nelle fibre meno colpite, è discretamente conservata e nelle più atrofiche anzi è a volte più evidente che di norma, mentre in altre più gravemente lese essa è addirittura irriconoscibile. La striatura longitudinale non si modifica di pari passo con quella trasversale e non

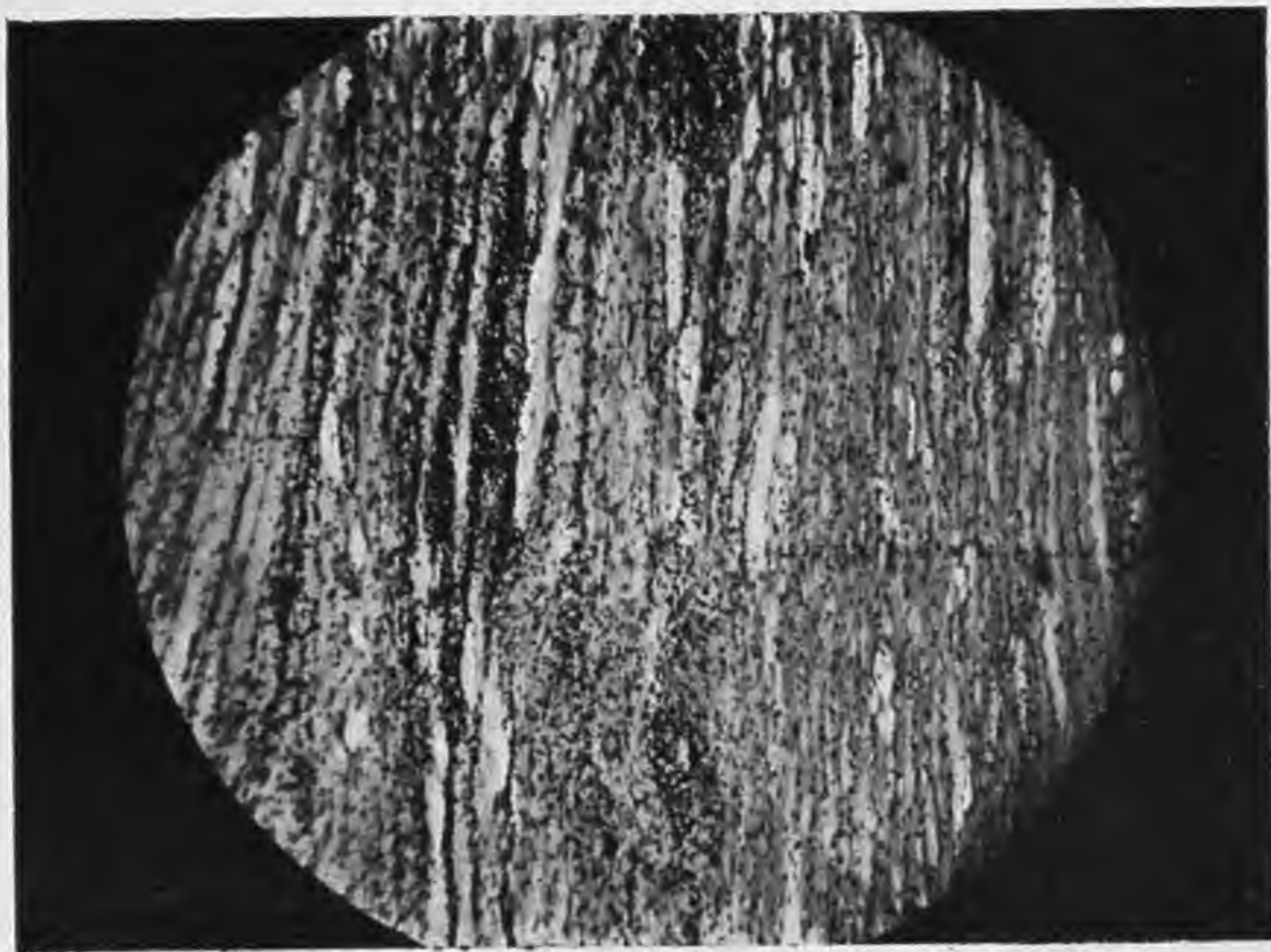



Fig. 1. — M. bicipite brachiale (da biopsia): focolai di infiltrazione perivasali, aumento dei nuclei del sarcolemma, rigonfiamento e degenerazione delle fibre muscolari. (Col.: ematossilina-eosina; obb. 2, ocul. 3 Zeiss).

è raro trovare fibre che presentano la prima bene evidente quando la seconda è già scomparsa del tutto: in ogni modo nelle fibre più colpite e specialmente in quelle ridotte a simulacri di fibre collagene non esiste più traccia nè dell'una nè dell'altra.

I nuclei del sarcolemma, per lo più assai chiari e idropici, raramente picnotici, sono aumentati di numero e tale aumento non è relativo all'atrofia delle fibre poichè esso si verifica anche nel senso della lunghezza delle fibre stesse, formando a tratti delle specie di catene nucleari lungo i bordi delle fibre più atrofiche. Qua e là in piena massa muscolare tra fasci e fasci di fibre, si notano ampi spazi vuoti di forma ovale delimitati da fibre compresse eccentricamente (fig. 2): evidentemente essi rappresentano i residui di raccolte edèmatose circoscritte. Non è visibile con le comuni colorazioni un aumento evidente del connettivo interstiziale, gran parte del tessuto apparentemente fibrillare collageno dovendosi considerare come residui di fibre muscolari in avanzatissima atrofia.

Le lesioni riscontrate a carico dei muscoli pettorali e del quadricipite corrispondono e per i caratteri e per la gravità a quelle precedentemente de-

scritte a carico del bicipite. Nei muscoli intercostali invece e nel diaframma, tutto si limita a un modico grado di tumefazione torbida di alcuni fasci di fibre con poca o punta infiltrazione. Non raramente tra le fibre degenerate e rigonfie del diaframma se ne trovano di quelle tortuose, a decorso serpigginoso, e tale aspetto non deve ritenersi come dovuto ad artificio di tecnica poichè tali elementi per lo più si trovano isolati in mezzo ad altri perfettamente normali. Il rivestimento peritoneale del diaframma pure, mostra una strana proliferazione dell'epitelio che in alcuni punti si fa pluristratificato e talora addirittura villoso. Anche qui assenza di lesioni vasali e tanto meno formazioni tali da richiamare i così detti noduli di Aschoff della miosite reumatica; anche qui mancanza assoluta di plasmacellule.

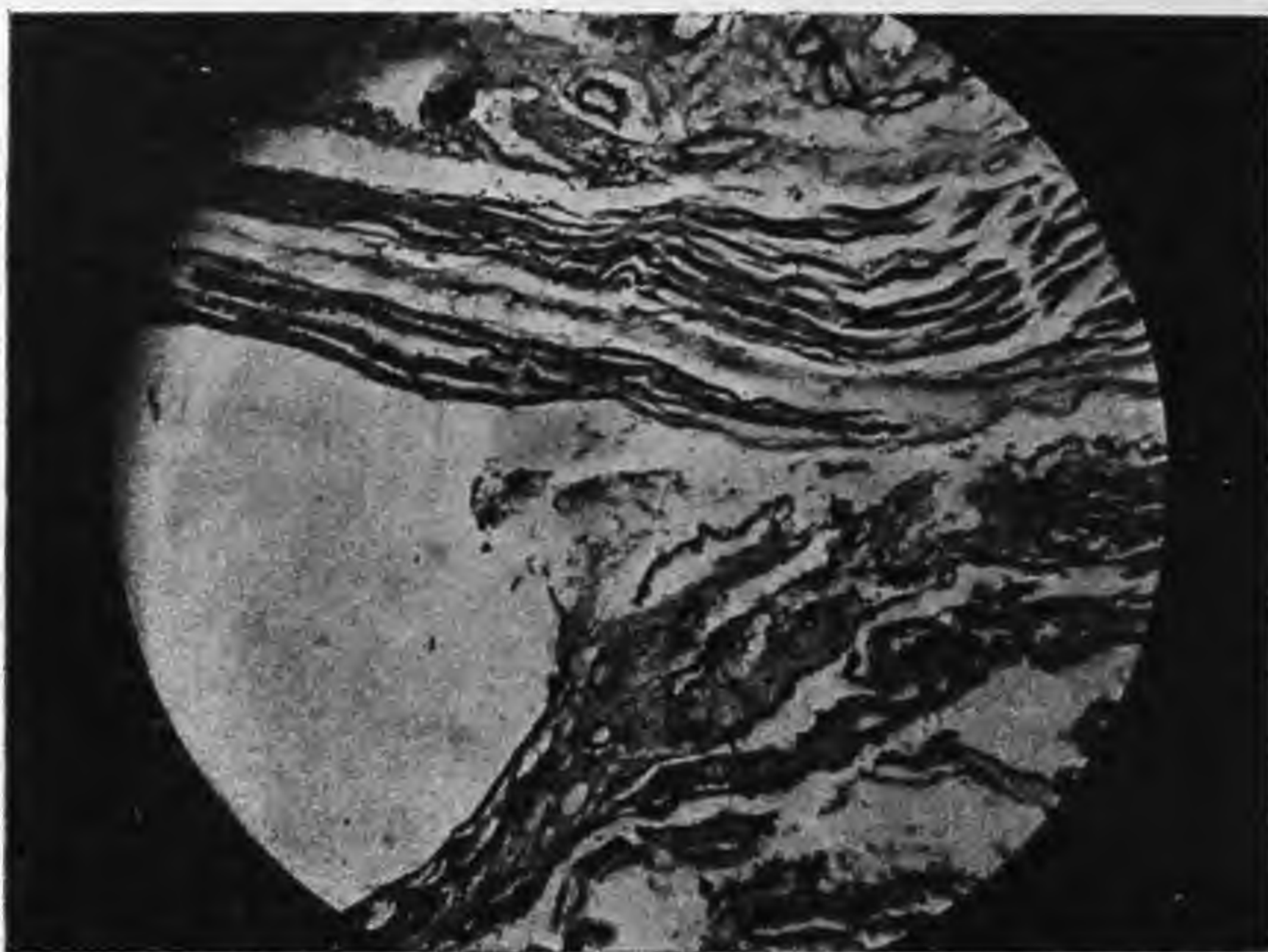



Fig. 2. — M. bicipite brachiale (da autopsia). Lesioni gravissime delle fibre muscolari. ampia cavità idropica dissociante i fasci. (Col. ematossilina-eos.; obb. 2, ocul. 3 Zeiss).

Ma più interessante forse è lo studio dei preparati eseguiti con i metodi per il tessuto reticolare e collageno (Del Rio-Hortega Volterra; Bielschowsky-Levi, Mallory-Vannucci) con essi potendosi differenziare distintamente, nelle singole fibre muscolari, la parte che spetta al miosplasma contrattile da quella che costituisce l'involucro sarcolemmico: quest'ultimo infatti nelle fibre maggiormente lese, si scolla dal sarcoplasma e si presenta come un astuccio anisto su cui sono inscritte esilissime fibrille, parzialmente impregnate dal sale d'argento, a decorso trasversale od obliquo. Ove il muscolo è tagliato di trasverso, per la mutua compressione delle fibre vicine, tali astucci formano un disegno di alveare a celle poliedriche la cui cavità è solo parzialmente ripiena dal protoplasma contrattile. Tale struttura però è in molti punti profondamente modificata (v. fig. 3), talchè mentre alcuni di tali astucci pure essendo vuoti di contenuto conservano intatta la loro fine struttura, altri presentano le pareti accollate o sfilacciate in fibrille che riunendosi e modificandosi vanno a costituire fibre argentofile più grossolane, ondulate, a disposizione longitudinale, per lo più indipendenti le une dalle altre.

Ne risulta così che in alcuni tratti al posto delle regolari guaine sarcolemmiche anzidescritte, si vedono unicamente fibrille più o meno sottili, indipendenti le une dalle altre e prive affatto di rapporti con gli elementi contrattili.

Ma le modificazioni non si arrestano qui, chè ove la lesione ha avuto tempo di agire più profondamente, accanto alle esili fibre più su descritte, se ne vedono altre più grossolane e solo parzialmente impregnate dai sali d'argento: è in questi tratti che applicando i metodi per il connettivo si può vedere appunto che tali fibre mentre più non mostrano affinità per i sali d'argento, assumono invece elettivamente il bleu d'anilina del Mallory. Tali modificazioni stanno in altre parole ad attestarci che il tessuto reticolare è in via di subire la metamorfosi collagena. Risulta così evidente che alla

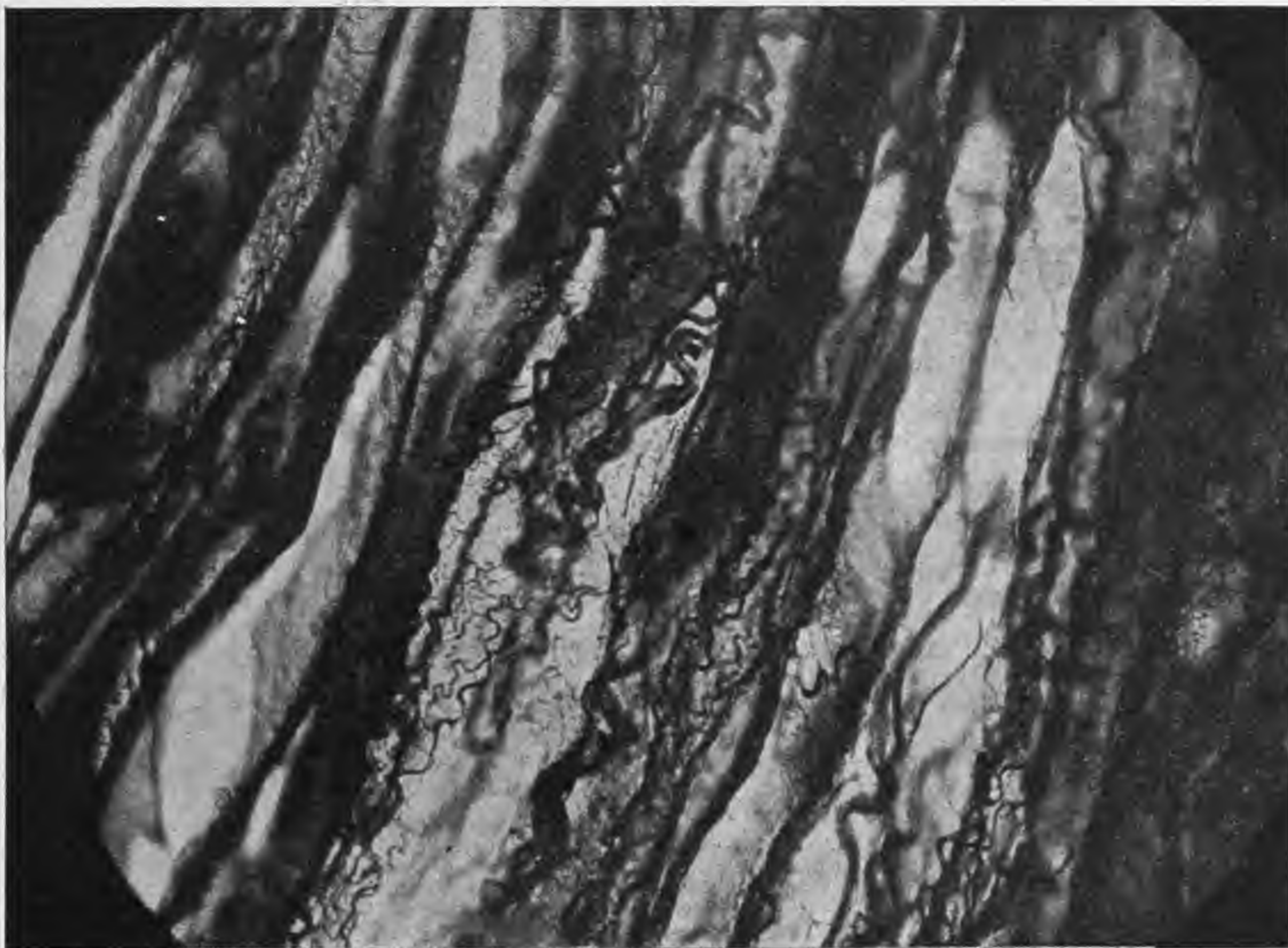



FIG. 3. — M. deltoide. (Col.: Del Rio-Hortega Volterra; obb. 2, ocul. 3 Zeiss). V. spiegazione nel testo.

genesi della sclerosi muscolare, che in questi malati segue all'atrofia della parte nobile contrattile, può partecipare in discreta misura il reticolo degli involucri sarcolemmici i quali resistendo al processo distruttivo, si modificano e si trasformano in connettivo vero e proprio.

CASO II. — D. A., anni 8, da Enego. Nulla d'importante nell'anamnesi famigliare. Settimogenito; nato a termine da gravidanza normale; allattamento materno. Nulla di anormale nello sviluppo fisico e psichico, nell'inizio della deambulazione e della dentizione.

Pertosse a tre anni; nessuna malattia degna di nota fino all'attuale.

Senza nessun prodromo generale e senza precedenti fatti gutturali, 3 mesi fa insorsero dolori agli arti inferiori localizzati prevalentemente ai muscoli delle gambe e delle coscie.

Dolori all'inizio non molto intensi che non ostacolavano nè la deambulazione, nè i movimenti. Dopo un mese dall'inizio di tali dolori i quali andavano progressivamente accentuandosi, i parenti notarono che insorgeva tumefazione delle palpebre e del viso accompagnata da rossore della cute più accentuato alle regioni periorbitali; la tumefazione stabile, non regrediente o modificabile col riposo o col decubito, andò rapidamente evolvendo, raggiungendo il massimo grado in circa una settimana. Coll'iniziarsi e lo stabilirsi di questa sintomatologia pare sia insorta temperatura, che però non fu mai regolarmente controllata. Ed intanto per l'accentuarsi dei fatti dolorosi che limitavano molto tutti i movimenti, fu obbligato a mettersi a letto, e quindi venne trasferito in clinica.

Esame obbiettivo: soggetto di sviluppo fisico proporzionato all'età, costituzione scheletrica regolare. Psiche normale. Cute di colorito roseo pallido, si presenta normale al tronco, succulenta al viso specie nelle regioni periorbitali ove assume anche un colorito eritematoso diffuso. Edema notevole si nota pure alla parte alta del torace sia anteriormente che posteriormente, ma più a S. che a D. Edema si ha anche agli arti sia superiori che inferiori, e più alla regione posteriore delle braccia e delle coscie, dove la pressione non lascia alcuna impronta, ma riesce invece notevolmente dolorosa. Alle regioni dorsali dei polsi si notano bilateralmente numerose papule, rosso vive, poco sollevate, alcune confluenti su fondo eritematoso. La compressione delle masse muscolari è indolora al tronco, dolorosa agli arti specie nelle zone maggiormente edematose.

Sistema linfatico normale nelle varie regioni.

Respiro di frequenza aumentato (28/30), superficiale, prevalentemente addominale, ritmico.

Polso discretamente valido, ritmico, regolare, frequente (118).

L'esame sistematico dei varii organi ed apparati non lascia rilevare elementi particolari, se si eccettua l'apparato neuro-muscolare. A carico dei nervi cranici si nota solo una lieve dolenzia dei punti di emergenza del trigemino. La masticazione è difficoltata dalla dolenzia che suscita a carico dei masseteri.

I movimenti attivi del capo sono difficoltati, mentre i movimenti passivi suscitano vivo dolore. Impossibile riesce anche il passaggio dalla posizione sdraiata a quella seduta, sia per l'astenia muscolare che per l'insorgenza di vivi dolori.

I muscoli del tronco non presentano alterazioni particolari; i riflessi addominali sono normali. I movimenti attivi e passivi degli arti sono possibili, ma in un grado relativamente limitato e riescono vivamente dolorosi. La pressione sui tronchi nervosi non dà dolenzia particolare, mentre normali sono i riflessi tendinei. La forza muscolare al dinamometro si mostra notevolmente diminuita.

Esami speciali:

Esame delle urine: normali all'ingresso, si sono in seguito e per la durata solo di qualche giorno presentate nettamente emorragiche, senza però presenza di cilindri o di elementi renali.

Esame emocromocitometrico: emoglobina 80; globuli rossi 4.100.000; valore globulare 0,98; globuli bianchi 9.000; polimorfonucleati neutrofili 70, eosinofili 3, monociti 3, linfociti 24.

Cutireazione alla tubercolina, negativa.

Reazione di Wassermann, negativa.

Pressione arteriosa 120/65.

Prova del laccio, debolmente positiva.

Decorso. — Nei 20 giorni che l'infermo rimase in clinica la temperatura non mai molto elevata, si mantenne sempre continua. L'edema si rese sempre più manifesto, così pure il rossore al volto. L'astenia ed i dolori anch'essi progressivamente crebbero e si rese evidente un'accentuata difficoltà nella deglutizione. Insorse tosse con scarso espettorato, finchè negli ultimi giorni attraverso fatti di bronco-polmonite, l'ammalato decesse.

Il reperto anatomo-patologico diede: Modico stato eritematoso della cute del volto; i tagli ovunque praticati nella pelle, fanno vedere un forte turgore edematoso del sottocutaneo. Le masse muscolari del tronco e degli arti sono roseo-pallide, di aspetto torbido, un po' succolente. A carico degli organi interni si constata una bronco-polmonite basilare bilaterale. Cuore non aumentato di volume, con miocardio di aspetto e consistenza normali. Milza di volume e aspetto come di norma. Fegato leggermente bruno. Reni con corteccia e piramidi torbide. Modico grado di iperplasia timica.

Vengono rispettati la testa e il collo.

Esame microscopico. — Nulla di patologico si rileva all'esame del midollo spinale, della milza, del fegato e di tutte le ghiandole a secrezione interna, ove si eccettuino l'epifisi e l'ipofisi che non si poterono asportare.

L'esame istologico di un frammento di pelle del braccio destro, fissato e colorato con la tecnica solita, ha mostrato l'esistenza di alterazioni analoghe a quelle descritte nel caso precedente, con la sola differenza dell'assenza assoluta di infiltrati sia perivasali che diffusi, e di una maggiore tumefazione delle fibre collagene del derma.

L'esame istologico di alcuni pezzetti di muscolo appartenenti al bicipite, intercostali, trapezio, fissati e colorati con la tecnica usata per il caso precedente, ha mostrato in tutte le sezioni una grande prevalenza dei fatti degenerativi su quelli infiammatori. Anche qui fibre atrofiche accanto a fibre rigonfie, torbide, vacuolizzate, ecc.; anche qui alterazioni più o meno evidenti della striatura, aumento di nuclei del sarcolemma, imbibizione del connettivo interstiziale. I fatti infiltrativi, come dicemmo, sono assai meno appariscenti che nel primo caso, e tutto si riduce a rari e piccoli cumuli linfocitari per lo più senza rapporti con i vasi. Anche qui mancanza assoluta di cellule plasmatiche. Il connettivo non è aumentato, ma rigonfio ed imbibito per edema.

Nessuna lesione dei vasi arteriosi e venosi.

Sezioni colorate col bleu di Löfler e differenziazione successiva con acido acetico non hanno mostrato presenza di germi di sorta.

Come nel caso precedente l'applicazione dei metodi per l'impregnazione argentica lascia vedere alterazioni di ugual tipo ma meno evidenti a carico del reticolo sarcolemmico: non si notano in questo caso ancora i fatti di collagenizzazione messi in evidenza invece nel precedente.

I due casi che abbiamo avuto occasione di osservare, quasi contemporaneamente, di questa malattia che dobbiamo ritenere rara sia per la scarsa casistica che troviamo citata nella letteratura, sia perchè anche noi in parecchi anni di vita clinica non ne abbiamo mai sinora osservato, ci portano a considerare i varii problemi che si agitano intorno a questa forma. Può darsi intanto che la sua rarità sia dovuta anche ad una difficoltà diagnostica: sia perchè la diagnosi di dermatomiosite non vien posta fra le ipotesi logiche, poichè nella pratica la malattia è poco conosciuta, sia perchè le multiple manifestazioni cutanee, muscolari, nervose, possono facilmente portare alle diagnosi più svariate.

Nei nostri casi, entrati in Clinica in una fase relativamente progredita di malattia, la diagnosi era relativamente facile; non così era stata invece all'inizio quando l'edema nel primo caso, i dolori muscolari nel secondo costituivano quasi l'unico sintoma. Però se i dolori muscolari non potevano effettivamente portare ad una diagnosi sì precoce, data l'indeterminatezza del sintoma, l'edema invece poteva far porre, almeno in via ipotetica, la diagnosi di dermatomiosite.

Edema ed eritema infatti, prevalenti al volto, nel caso particolare non potevano attribuirsi a forma cardiaca, renale, discrasica, da stasi venosa per compressione di un tronco venoso, in quanto un esame accurato della paziente poteva senz'altro far escludere queste forme morbose. Nè si poteva certo pensare ad un edema angionevrotico di Quinke data la fissità dell'edema nel nostro caso.

Altre ipotesi che potevano sorgere erano quelle di eresipela e di lupus; ma per la prima non vi era lo stato generale rispondente ad una forma infettiva, mentre per il lupus si può dire che esso per quanto grave non si accompagna mai a tanto edema, e per quanto rapida possa essere la sua insorgenza, difficilmente potrà estendersi alle regioni vicine con tanta faci-

lità come nei nostri casi. D'altra parte il tipo particolare di edema che non conserva l'impronta del dito, che varia d'intensità anche con una certa frequenza, con la disposizione caratteristica al volto ed agli arti, deve indirizzare verso la probabilità di una dermatomiosite, specie se l'edema si accompagna a manifestazioni cutanee.

In questi due casi in cui all'inizio erano presenti rispettivamente un solo dei sintomi essenziali della forma, una sicura affermazione diagnostica non era però possibile.

Essa invece divenne mano mano più chiara quando andò instaurandosi l'insufficenza motoria che si aggravò sino a raggiungere il grado constatato all'ingresso degli ammalati in clinica. Ed in questa fase di malattia, con un quadro morboso così ricco ormai di sintomi, la diagnosi si presentava relativamente chiara: era infatti facile arrivare all'affermazione che l'insufficenza motoria da cui erano affetti i nostri malati, doveva avere una spiegazione muscolare più che nervosa; non era possibile pensare ad una tetraparesi di origine midollare in quanto diverso sarebbe stato il comportamento dei riflessi, degli sfinteri e dei muscoli colpiti che nei nostri casi lo erano irregolarmente ed a gruppi diversi nei diversi arti. Nè si poteva pensare ad una forma di polinevrite in quanto i tronchi nervosi erano indolenti, i riflessi presenti, l'atrofia relativamente modesta, la sensibilità integra, assente la reazione degenerativa.

Come in generale in tutti i casi di dermatomiosite anche nei nostri era difficile poter escludere la trichinosi; i caratteri clinici infatti delle due forme sono così simili che la dm. è stata anche chiamata pseudotrichinosi e solo l'esame molto accurato delle feci e del sangue può arrivare a farla escludere. Difatti anche nella trichinosi vivi dolori muscolari, che possono colpire tutti i muscoli anche quelli delle palpebre e della masticazione, edema intenso, eritema cutaneo, febbre quasi sempre preceduta da brivido. Però nei nostri malati erano mancati i disturbi intestinali; non era stato trovato il parassita nelle feci; non esisteva eosinofilia.

D'altra parte diverso era il modo d'insorgere della forma che nella trichiniasi è molto più rapido.

Dove oggi le difficoltà diagnostiche sono più vive ed il dibattito è sempre molto accentuato è sopratutto fra dm., sclerodermia e miastenia grave, tipo Erb-Goldflam.

E il problema che potrebbe sembrare ozioso in molti casi in cui la distinzione è relativamente facile, acquista invece una delicatezza particolare nei casi che stanno ai confini fra le diverse forme. Certo che l'ignoranza dell'eziologia comune a tutte e tre queste malattie favorisce molto l'impossibilità di un criterio assoluto di discriminazione diagnostica.

Di natura probabilmente neuroendocrina la sclerodermia e il morbo di Erb, è quasi universalmente invece ritenuta infettiva la dm.

Esiste però invero un tipo di sclerodermia che insorge e si comporta come la dm.: infatti anche in questa l'inizio è lento ed insidioso; vi sono prodromi del tutto simili, cioè febbre, dolori muscolari; si possono avere rapide variazioni del colorito della cute per alterazioni della innervazione vasale; qualche volta la vasodilatazione è così intensa da far credere a un eritema. In successione di tempo si hanno edemi, i tegumenti si fanno pallidi, im-

bibiti, e anche qui non si forma fossetta alla pressione; il volto si fa inespressivo, amimetico, i muscoli si fanno atrofici, duri, tesi, e si retraggono.

Secondo Languread molti casi di sclerodermia sono postumi di una dm., e viceversa molti casi cronici di dm. appartengono al campo della sclerodermia; egli arriva all'affermazione che la sclerodermia, la calcinosi, la dm. e la miosite fibrosa sono manifestazioni varie di un unico processo morboso.

A noi pare che se clinicamente invero la sclerodermia in una prima fase può dare delle manifestazioni che ricordano la dm., certo lo svolgersi della forma, i particolari sintomi clinici, l'esito, oltrechè come vedremo il reperto biopsico, servono a delucidare la diagnosi.

Vi è chi vorrebbe addirittura stabilire un'identità nosologica delle due forme in base all'osservazione clinica di casi che iniziati come dm. finirono con esito in sclerodermia (Rosenthal, Hofmann, Oppenheim); analogia che secondo Allan non si arresta al solo campo clinico, ma sarebbe sopratutto istologica poichè, secondo l'A. in entrambe le forme possono essere colpiti pelle e muscoli; in entrambe vi è edema, infiltrazione cellulare, in entrambe vi può essere stringimento ed obliterazione dei piccoli vasi, degenerazione delle fibre muscolari, seguita da invasione fibrosa conducente all'atrofia.

Ma ripetiamo, a parte l'osservazione di questi casi, un avvicinamento non è possibile data la eziologia probabile che tiene nettamente distinte le due forme.

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale tra dm. e morbo di Erb-Goldflam, un riavvicinamento fra le due forme sembra a tutta prima possibile in quanto comune è il carattere predominante, la miastenia. Tale sintoma può anzi in alcuni casi di dm. — come in quello pubblicato dal Bolaffi — essere precoce e per lungo tempo il solo, tanto che questo A. vorrebbe addirittura creare un tipo pseudomiastenico della dm.

Ed oltre che il sintoma clinico miastenia anche le lesioni anatomo-patologiche delle due forme hanno una somiglianza molto suggestiva. La base miopatica del morbo di Erb, messa infatti per la prima volta in evidenza dal Frugoni, è documentata da lesioni che sono nella massima parte sovrapponibili a quelle che noi abbiamo riscontrato nella dm.

Confrontando le figure che illustrano alcuni casi di tale malattia con quelle da noi qui riprodotte, si resta davvero colpiti dalla grande somiglianza dei due quadri istologici: identico il tipo e la varietà delle lesioni a carico delle fibre muscolari; identiche la costituzione e la disposizione dei focolai di infiltrazione, ecc.

Però accanto a queste note che sembrano riavvicinare le forme, vi sono una serie di elementi che obbligano, almeno per il momento, a tenerle completamente distinte. Noi sappiamo infatti che nel morbo di Erb l'inizio è principalmente a carico dei muscoli oculari, masticatori e della faccia in genere, il che imprime al volto di questi ammalati un aspetto particolare che costituisce la facies miastenica, mentre nella dm. i muscoli più colpiti sono quelli degli arti. E d'altra parte assenza della reazione miastenica nella dm. con atrofie profonde e contratture dei muscoli che non esistono invece nel morbo di Erb. Ed ancora bisogna ricordare come nel morbo di Erb le lesioni sono unicamente limitate ai muscoli mentre nella dm. è quasi costante la compartecipazione cutanea e non raramente mucosa e nervosa.

Anche il decorso delle due forme le tiene particolarmente distinte essendo esso generalmente più rapido nella dm.

Certo per tentare un riavvicinamento bisognerebbe considerare come si fa oggi da alcuni AA., le lesioni cutanee, mucose o vasali di alcune varietà di dm. come dovute alla diffusione secondaria del medesimo processo primitivamente miositico; solo così in qualche caso l'analogia clinicamente invocabile, avrebbe il consenso dell'anatomia-patologica, potendosi considerare la dm. come una forma più grave, più acuta e più diffusa dello stesso processo morboso.

Però allora dovremmo domandarci: gli infiltrati parvicellulari riscontrati nei muscoli nelle due malattie, sono l'espressione di una flogosi cronica dovuta ad un unico agente morboso, o stanno essi a rappresentare in un caso (dm.) la reazione ad una causa tossiinfettiva generale, e nell'altro (miastenia) la reazione alle lesione gravemente distrofica, primitiva della fibra muscolare? A parte il fatto che anche per la miastenia è tutt'altro che provato che si tratti di semplice disturbo endocrino simpatico, la risposta è assai più difficile a dare di quel che non sembri e a questo proposito ci vediamo costretti al più prudente riserbo; per il momento ci basta di aver messo in rilievo la corrispondenza fra i due tipi di lesione.

*
* *

Considerazioni, a noi sembra di un certo interesse, ci porta a fare lo studio dei casi riferiti. Esso ci ha fatto notare accanto alle alterazioni grossolane degenerativo-flogistiche dei muscoli e della pelle, già note per studi precedenti, le notevoli modificazioni subite anche dal componente reticolo-istiocitario dei muscoli stessi; il reticolo essendo rappresentato dalle guaine sarcolemmiche, gli elementi istiocitari dalle cellule del sarcolemma stesso. E a delucidazione di quanto abbiamo precedentemente riferito dobbiam dire che si ascrive ormai il sarcolemma delle fibre muscolari, sia striate che liscie, al tessuto reticolare, unanimemente: il sarcolemma infatti con i metodi all'argento si mostra costituito da un delicatissimo reticolo di fibrille argentofile inscritte su una membranella fondamentale anista, riproducendo così la struttura reticolo-lamellare delle avventizie capillari, delle membrane basali, del reticolo splenico, ecc. (Pappenheim, Griesmann, Luna, Bruni, Volterra). In rapporto con questa membrana reticolare stanno cellule allungate e schiacciate, a protoplasma granuloso, con nucleo ovale povero di cromatina, le cellule del sarcolemma, che per i loro rapporti topografici e per l'affinità verso i coloranti vitali devono ritenersi come cellule del reticolo o istiociti.

Orbene si è visto, specie nel primo caso, quale profonda alterazione ha subìto il reticolo sarcolemmico, e questo ha importanza non solo per la funzione nutritiva e di sostegno che esso può esercitare sull'elemento contrattile, ma anche perchè ci spiega come mai nei comuni preparati vi siano punti in cui le fibre muscolari sembrano trasformarsi o continuarsi in fibre collagene e quale possa essere, almeno in parte, l'origine della fibrosi dei muscoli atrofici. La cosa è facilmente comprensibile quando si pensi alla possibilità che il tessuto reticolare ha di trasformarsi in tessuto collageno,

acquistando di questo le proprietà chimiche, morfologiche e colorative: abbiamo visto infatti che nei punti maggiormente danneggiati la guaina sarcolemmica si stacca dal sarcoplasma e ove questo si atrofizza e scompare, la guaina stessa si risolve in fibrille che dapprima esili e argentofile, perdono in un secondo tempo la proprietà di lasciarsi impregnare dai sali d'argento per colorarsi invece elettivamente col Mallory. A mano a mano quindi che si distrugge e scompare l'elemento contrattile ne residuano gli involucri connettivali che modificandosi nella maniera descritta contribuiscono a dar origine e ad alimentare i fatti di connettivazione finale.

Di pari passo con queste profonde modificazioni del reticolo vediamo comparire fatti proliferativi a carico delle cellule del sarcolemma il cui aumento non è certo relativo all'atrofia delle fibro-cellule muscolari, ma è dovuto a reale moltiplicazione cariocinetica. Tutti quindi gli elementi reticolo-istiocitari del muscolo subiscono in questa malattia profonde modificazioni accanto alle alterazioni imponenti dell'elemento nobile, e in questo senso potrebbero forse anche interpretarsi i focolai infiltrativi linfocitari qualora anzichè il prodotto di un'essudazione flogistica li considerassimo dovuti alla proliferazione istiogena locale di cellule avventiziali dei vasi interessati. Ma una tale questione è più difficile a risolvere di quel che non sembri, benchè qualche autore (Pentimalli) abbia già dimostrato sperimentalmente per altri tessuti, che molte di queste infiltrazioni parvicellulari, anzichè il prodotto di un'essudazione sono l'effetto appunto di una proliferazione locale di elementi istiocitari preesistenti.

Altra questione interessante che ci si prospetta e che può aver rapporti con quanto più sotto esporremo è la seguente: in che rapporto stanno gli infiltrati parvicellulari con le lesioni degenerative del muscolo? Sono primitive le lesioni delle fibre e per opera di questi si istituisce l'infiltrazione, ovvero è l'essudazione che verificandosi per prima provoca secondariamente le alterazioni delle fibre muscolari? A tale quesito crediamo di poter rispondere dicendo che la lesione muscolare può essere primitiva: lo dimostrano le condizioni del muscolo diaframma e dei muscoli intercostali del primo caso, nei quali pur essendo le lesioni parenchimali abbastanza avanzate non si notano ancora segni minimi di infiltrazione. Non crediamo d'altra parte che l'essudazione sia secondaria alla lesione muscolare: non esiste infatti corrispondenza fra gravità di degenerazione e grado di infiltrazione; non raramente accade che i focolai maggiori si trovino in punti in cui le fibre sono meno lese e viceversa esistono tratti con lesioni muscolari avanzatissime e tuttavia non coesiste ombra di infiltrazione. Senza voler disconoscere che in muscoli così gravemente alterati, non possa verificarsi in via secondaria, per il fatto stesso delle lesioni degenerative, una cronica reazione flogistica, tuttavia nel caso nostro si ha l'impressione che i due fatti siano in gran pare indipendenti l'uno dall'altro. Per effetto cioè di un'unica causa morbigena ancora completamente sconosciuta, si verificano indipendentemente i due ordini di fatti: degenerativi da un lato, infiltrativi dall'altro.

Però a parte la discussione se i fatti primitivi sono infiltrativi o degenerativi, naturalmente anche se identità di lesione non ci è concesso di affermare identità di forma morbosa: lesioni anatomo-patologiche simili od eguali possono essere determinate da agenti diversi in malattie diverse, e

se a tutto questo aggiungiamo il decorso diverso nelle due forme, acuto o subacuto nella dm., lungamente cronico talora di decenni nella miastenia con delle remissioni che possono anche simulare la guarigione, le manifestazioni cutanee e mucose, la febbre, il tumore di milza descritto come quasi costante nella dermatomiosite, ecc., si han tutta una serie di elementi che tendono a separare profondamente le due malattie.

Certo una sistematizzazione completa ed una precisa separazione non è possibile senza la dimostrazione dell'elemento eziologico che sia nella sclerodermia, come nella dm. e nella miastenia è semplicemente intuito, non dimostrato. Così mentre per la sclerodermia si pensa oggi ad una trofoneurosi da causa tosso-infettiva-endocrina, per la miastenia invece ad un fattore endocrino per cui a volta a volta sono state chiamate in campo tutte le ghiandole a secrezione interna e più recentemente secondo Marinesco, che più di tutti si è occupato dell'argomento, si tratterebbe di un disturbo endocrino simpatico di origine surrenale che ripercuotendosi sul trofismo muscolare darebbe in un primo tempo fatti degenerativi, e secondariamente a questi i fatti flogistici, cronici, reattivi. Per la dm. invece quasi univocamente si viene ad ammetterne la natura infettiva documentata dal decorso della forma, dalla febbre, dal tumore di milza, benchè una documentazione dell'agente non si sia ancora potuta ottenere, poichè nè colle emoculture, nè colle iniezioni in animali anche superiori sia di sangue, sia di estratto muscolare, non è ad alcuno riuscito di identificare germe o virus particolare, come non è riuscito neanche a noi nelle varie prove eseguite sia con il sangue sia con estratto di muscolo asportato per biopsia.

Si è molto invocato da taluno la natura reumatica dell'affezione, giustificando tale ipotesi con i fatti articolari che talora, benchè raramente accompagnano la forma, o con l'angina che talora la precede, o con dei reperti istopatologici specie a carico dei vasi paragonabili a quelli della forma reumatica. Certo contro l'ipotesi reumatica stanno argomentazioni che hanno notevole importanza, così la scarsa diffusione della dermat. in rapporto a quella delle forme reumatiche; la negatività del reperto di noduli di Aschoff considerati come specifici della forma reumatica; l'assenza di complicazioni endocardiache così frequenti invece nel reumatismo; e l'assenza in questo di tumore di milza.

Quello che nel caso nostro particolare, in considerazione cioè delle lesioni tubercolari trovate alla necroscopia della nostra malata, è il rapporto tra tubercolosi e dermatomiosite.

Già lo Strümpell aveva invocato la natura tubercolare della dm. dal reperto di lesioni tubercolari presenti in alcuni casi di derm. di sua osservazione; però il fatto che nella maggioranza dei casi di dm. non furono dagli AA. constatate lesioni specifiche portò i più ad escludere una tale eziologia.

Il Grunke ha descritto però un caso in cui esistevano delle profonde lesioni tubercolari che lo portarono ad ammettere la natura specifica della forma.

Nel I dei nostri casi le vaste lesioni tubercolari della milza e della pleura documentano indubbiamente un terreno di impregnazione specifica di cui è difficile stabilire i rapporti con la forma che travolse la nostra malata. In-

dubbiamente non si può disconoscere l'eziologia della forma tubercolare, non si può senz'altro respingerla data l'oscurità che regna intorno all'agente specifico della dm., e la possibilità che la forma filtrabile del virus tubercolare, se confermata, possa portare nuova luce in molti punti oscuri della patologia.

Nè si può escludere d'altra parte l'ipotesi che la dm. nel caso nostro abbia ravvivata e resa attiva una forma specifica latente.

RIASSUNTO.

Sono illustrati due casi di dermatomiosite studiati dal lato clinico e anatomoistologico.

Discutendo i dati differenziali tra la forma in questione e il morbo di Erb-Goldflam e la sclerodermia, vengono messi in luce molti fatti di ordine clinico e istologico che potrebbero indurre ad avvicinare queste varie malattie pur esistendone altri che senz'altro inducono ancora a mantenere nettamente distinte.

Lo studio istologico dei muscoli malati mette in evidenza oltre le già note alterazioni di carattere degenerativo-flogistiche, notevoli modificazioni a carico del reticolo sarcolemmico e delle cellule ad esso annesse, dimostrando così la notevole partecipazione al processo morboso del S.R.I. locale.

BIBLIOGRAFIA.

ASAI TAKESHIRO. *Beitr. z. Hist. u. Hitog. der querstreifen Muskulatur.* Arch. f. mikr. Anat., 1914, Bd. 86.

ATHANASIU e MARINESCO. *Recherches ergografiques ecc. dans la miasthénie.* C. R. S. B., 1914, p. 575, e 1915, p. 472.

ALLAN WILLIAM. *Dermatomyositis or sclerodermia?* Arch. of derm. a. syph., 1929, p. 265.

BOLAFFI A. *Dermatomiosite a manifestazioni prevalentemente miasteniche.* Minerva medica, 1929, n. 9.

DANA. *Myasthenia gravis.* The Journ. A. M. Ass., 1922, n. 4.

FAHR. Arch. of Derm. und Syph., 1921, p. 1.

FRUGONI C. *Il morbo di Erb-Goldflam è un'affezione muscolare.* Riv. critica di Clinica medica, 1907, n. 37, 38, 39.

GRIESMANN. *Ueber die fibrillare Struktur des Sarcolems.* Internat. Monatschr. f. Anat. u. Phys., 1913, Bd. 29.

GRUNKE. Zeit. f. k. M., 1925.

HENKE-LUBARSCH. Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist. Ed. Springer, Berlino, 1929.

KROEMER. *Ein Fall von Dermatomyositis* M. m. W., 1920, n. 35.

LANGMEAD. *Dermatomiositis.* Arch of Pediat., vol. 40, 1923.

MARINESCO. *Contr. à l'étude de l'histol. ecc. de la myasthénie.* Presse Méd., 6 ott. 1928.

MOORE e KOCH L. *Dermatomyositis.* Amer. Journ. of dis. of Children, 1928, n. 1

NIEDER. *Dermatomyositis.* D. m. W., 1920, n. 20-21.

PICCHI. Archivio di Biologia, 1902.

PLENK H. *Ueber argyrophile Fasern ecc.* Ergeb. d. Anat. u. Entwickl, Bd. 27, p. 367.

RIDDER. *Beitr. z. Kenntnis d. Dermat. acuta.* Berl. Klin. Woch., 1919, n. 51-52.

RUSSI. *Contr. clin. allo studio della sclerodermia* Gazz. Osp. e Clin., 1925, n. 10.

SEGA A. *La polimiosite acuta o dermatomiosite.* Arch. di Patol. e Clin. Medica, 1926, f. III.

STEINFELD. D. M. W., 1930.

THIERS. *Affections des muscles,* in WIDAL-ROGER: *Nouveau Traité de Médecine.*

TINTI e LUNEDEI. *Sull'etiopatogenesi della sclerodermia.* Riv. di Clin. medica, 1926, n. 13-14-15.

TRAMONTANO. Rinnovamento medico, 1926. n. 20, 21.

VOLTERRA. *Ricerche sul S. R. I.* Lo Sperimentale, 1927, p. 369.

IV.

Reparto Medico dell'Ospedale Coloniale di Tripoli
diretto dal prof. T. Casoni.

Intradermoreazioni specifiche e aspecifiche nell'echinococcosi

per il dott. Domenico Longo.

Una abbastanza recente pubblicazione di Burnet, Caillon e Brun (1) di Tunisi secondo cui si tende a negare la specificità e quindi l'importanza diagnostica dell'intradermoreazione di Casoni nei portatori di cisti da echinococco, mi ha indotto a riprendere lo studio di questo argomento che sembrava oramai sanzionato da precedenti numerose ricerche.

I dati su cui i suddetti autori si basano per negare valore e specificità alla intradermoreazione, sono fondamentalmente i seguenti: 1) proporzione di reazioni positive nei portatori di cisti molto inferiore a quella riportata dalla maggior parte degli autori; 2) proporzione di reazioni positive quasi eguale tra i non portatori e i portatori di cisti: 9 % soltanto in più nei portatori; 3) i malati portatori e non portatori che reagivano al liquido idatideo reagivano anche al brodo peptonato e a sieri diluiti.

Esperienze ed osservazioni personali.

Ho inteso pertanto di controllare le osservazioni degli AA. francesi specie per quanto riguarda la reattività al brodo peptonato nei suoi confronti con la reattività al liquido cistico in soggetti portatori e non portatori di cisti d'echinococco, usando la loro stessa tecnica. Più precisamente ho praticato su ogni soggetto nello spessore del derma tre inoculazioni ciascuna di cmc. 0,5: 1) una di liquido idatideo bovino limpido; 2) una di soluz. fisiol. controllo; 3) una di brodo peptonato ordinario.

Il liquido cistico adoperato proveniva da parecchie cisti.

I risultati sono schematicamente i seguenti:

Su 100 individui *sani* e malati *non* portatori di cisti:

con liquido idatideo: in 77 nessuna reazione; in 19 lieve reazione fugace; in 4 comparsa di pomfo di 2 cm. di diam. accompagnato da eritema un po' pruriginoso, persistente oltre mezz'ora e della durata totale di circa 2 ore;

con soluz. fisiologica: nessuna reazione;

con brodo peptonato: in 85, subito dopo l'inoculazione comparsa di pomfo di 2-3 cm. di diam. con alone eritematoso, fortemente pruriginoso e persistente da 2 a 4 ore; in 15 lieve reazione fugace.

Nota: dei *quattro* soggetti che reagivano al liquido idatideo *tre* reagivano intensamente anche al brodo peptonato.

Su 11 malati *portatori* di cisti:

con liquido idatideo: in 8 dopo qualche minuto comparsa di pomfo ameboide del diam. di 3-4 cm. con eritema pruriginoso e con netto aumento della temperatura locale. Questi fatti persistevano oltre due ore (*reazione pre-*

Tabella I. — *Osservazioni cliniche di echinococcosi.*

N. progressivo	Sesso	Data di osservazione	Diagnosi	Intradermoreazione				Conferma diagnostica	ANNOTAZIONI
				liquido cistico		brodo pepton.			
				dopo 2-4 ore r. precoce	dopo 24 ore r. tardiva	dopo 2-4 ore r. precoce	dopo 24 ore r. tardiva		
1	f.	1-I-1928	C. I. polmone d.	+ + +	+ + +	—	—	Uncini nell'espettorato	Veduta privat. dal prof. Casoni
2	f.	13-V-1928	C. I. fegato	+ + +	—	+ + +	—	Operazione	—
3	f.	4-X-1928	C. I. id.	+ + +	+ + +	+ + +	—	Id.	—
4	m.	15-XI-1928	C. I. id.	+ + +	+ + +	+ + +	—	Id.	—
5	f.	1-IV-1929	C. I. polmone d.	+ + +	+ + +	+ + +	—	Membrane di cisti (vomica)	Veduta privat. dal prof. Casoni
6	f.	13-IV-1929	C. I. fegato	+ + +	+ + +	+ + +	—	Operazione	—
7	m.	1-VIII-1929	C. I. id.	+ + +	+ + +	—	—	Id.	Veduta privat. dal prof. Casoni
8	f.	17-VIII-1929	C. I. id.	+ + +	+ + +	+ + +	—	Id. (1)	—
9	f.	13-IX-1929	C. I. supp. fegato	—	—	+ + +	—	Autopsia	Cachessia - peritonite
10	m.	16-X-1929	C. I. orbita sin.	+ + +	—	+ + +	—	Operazione (2)	Segni clinici che potevano far pensare a tumor mali moris; eos. 2 %
11	f.	15-XI-1929	C. I. fegato	+ + +	+ + +	+ + +	—	Autopsia	—

(1) Nel caso n. 8 si trattava di un'indigena che circa un anno prima aveva subìto un intervento con asportazione di una cisti idatidea del fegato; durante questa seconda degenza l'intradermoreazione nelle due fasi fu intensamente positiva. L'edema era di oltre 4 cm. di diametro, l'eritema fortemente pruriginoso interessava la faccia anteriore del braccio.

(2) Nel caso n. 10 l'intradermoreazione fu eseguita anche dopo l'asportazione della cisti, perdurò sempre solo nella fase precoce per 20 giorni dopo l'asportazione (eseguendosi ogni settimana) e la r. tardiva risultò sempre negativa.

coce), quindi si osservava una zona edematosa discoide di 3-4 cm. di diam. con strie di eritema. L'edema persisteva alla 24ª ora, rimanendo localmente una succulenza della pelle fino alla 30ª-34ª ora (*reazione tardiva*); in 2 casi mentre entro le prime due ore si osservavano gli stessi fatti locali suddetti, il complesso cutaneo regredì e scomparve alla 3ª ora circa, senza lasciare traccia: cioè si ebbe solo la reazione *precoce;* in 1 caso nessuna reazione;

con soluz. fisiolog.: nessuna reazione;

con brodo peptonato: in 9 casi reazione positiva intensa che durava non oltre la 3ª-4ª ora; in 2 casi reazione fugace.

I risultati da me ottenuti si possono anzitutto così riassumere:

1) alcuni soggetti sani e malati di altre affezioni (in tutto il 4 %) hanno presentato reazioni al liquido idatideo che possiamo, pur sempre con una certa riserva, chiamare aspecifiche e che difficilmente riusciamo a spiegare se non ammettendo che possano essere riferite ad uno stato di ipersensibilità generica. Per il comportamento e la durata tali reazioni non si potevano chiaramente differenziare dalla reazione precoce specifica;

2) nella grande maggioranza degli individui sia portatori sia non portatori di cisti vi è stata reazione intensamente positiva al brodo peptonato che non durò mai oltre la 4ª-5ª ora, il che sembra realmente togliere valore alla specificità della reazione precoce specifica;

3) più importante appare lo studio della reazione *tardiva*, la quale non si presentò mai nei non portatori, si differenziò per comportamento e durata dalla reazione del brodo peptonato e fu positiva nel 75 % dei casi accertati di echinococcosi.

*
* *

Per essere certo di adoperare liquido idatideo puro, ho fatto esaminare al laboratorio chimico della Sanità Pubblica il liquido impiegato e ne riassumo i risultati nella seguente tabella.

TABELLA II. — *Analisi chimica del liquido idatideo adoperato per le intradermoreazioni nei soggetti non portatori di cisti.*

Aspetto	limpido
Reazione	neutra
Peso specifico	1009
Cloruro di sodio	gr. 5,3 ‰
Sostanze proteiche	gr. 0,08 %
Glucosio	assente

Nei liquidi adoperati nei portatori le proteine variavano da traccie infinitesimali a 0,08-0,09 %, per tutto il resto l'analisi era presso a poco eguale alla precedente.

Pinelli (2) da uno studio analitico molto accurato del liquido idatideo ha ottenuto risultati che non si discostano dai precedenti e per quanto riguarda le sostanze proteiche aggiunge che solo in qualche liquido idatideo si possono riscontrare quei prodotti di disintegrazione proteica incompleta che vanno sotto il nome di albumose e che non si rinvengono mai invece *peptoni*. Conclude infine che le proteine del liquido echinococcico non provengono dall'organismo ospite, non sono prodotte da inquinamento bacterico ma derivano dalle cellule della membrana proligera e si riscontrano sempre nelle cisti vitali.

Nessun dubbio quindi che il liquido idatideo da noi adoperato era un puro prodotto di cisti vitali e non conteneva delle sostanze estranee capaci di disturbare l'esito delle reazioni.

Brevi osservazioni sui risultati. — Occorre pertanto separatemente considerare i tre fatti principali da noi osservati: 1) la presenza di reazioni aspecifiche; 2) la forte positività (oltre l'85 %) di intradermoreazioni al peptone; 3) la specificità della reazione tardiva di Casoni.

Che il liquido idatideo potesse dar luogo a reazioni aspecifiche era già noto ai primi autori che si occuparono dell'argomento.

Già Casoni (3) aveva avvertito che le reazioni deboli o fugaci non sono attendibili e che vanno riferite all'azione irritante del cloruro di sodio contenuto nel liquido idatideo.

Pontano (4) aveva osservato che la dose di 0,30 cmc. di liquido cistico mentre evitava le reazioni aspecifiche era sempre sufficiente a provocare una netta reazione nei malati di echinococcosi. Trenti (5) d'altra parte aveva notato che la dose di 0,30 cmc. poteva dare reazioni aspecifiche se si adoperava liquido idatideo umano. Pontano e Trenti avevano anche verificato che vari individui potevano reagire in modo differente alla stessa dose di liquido idatideo.

La presenza di reazioni positive al peptone in individui portatori di cisti idatidea oltre che in rapporto allo stimolo flogogeno di per sè del peptone potrebbe essere anche messo in relazione con uno stato di aumentata reattività in genere alla flogosi che presentano i soggetti in istato allergico anche di fronte a stimoli aspecifici (Rondoni (6)). Ma nel nostro caso è più semplice interpretare la frequente positività della reazione al peptone indipendentemente da rapporti tra stato allergico e reattività aspecifica dei tessuti alla flogosi, poichè anche negli individui sani e perciò *non* in istato allergico abbiamo ottenuto positività di reazione al peptone in percentuale pressochè analoga a quella osservata nei portatori di cisti idatidea.

E ciò forse in rapporto al potere flogogeno di per sè del peptone da noi usato. Dovremo quindi rivolgere la nostra attenzione non solo al fatto che l'individuo portatore di cisti idatidea reagisce anche aspecificamente al peptone, ma sopratutto *alla modalità* con la quale tale reazione aspecifica si esplica. Noi dovremo cioè dar valore ai caratteri della reazione e per quanto riguarda la Casoni dovremo tener conto del tipo morfologico della reazione e in modo particolare della sua *durata*. Infatti risulta chiaro dalle nostre ricerche che *mai* è emersa una reazione aspecifica al peptone di comportamento e durata analoga a quella tardiva di Casoni. Del resto ciò vale anche in senso più generale per tutte le reazioni diagnostiche cutanee. E d'altra parte, anche indipendentemente dal fatto della forte reattività aspecifica al peptone, mi sembra che scarso valore debba avere la reattività cutanea al peptone in individui portatori o non portatori di cisti, sia pur essa in parte uguale a quella posseduta dall'organismo portatore di cisti al liquido idatideo.

Questa somiglianza potrà forse aver valore dal punto di vista biologico, ma dal punto di vista pratico ha scarso valore e solo ci induce ad aver prudenza nella scelta del liquido cistico da usarsi per l'intradermoreazione, evitando di usare liquidi che possano di per sè contenere o peptone o sostanze ad esso simili o ad azione analoga che naturalmente determinerebbero delle reazioni aspecifiche. Ma anche queste reazioni aspecifiche al peptone hanno

presentato una durata assai più breve e decorso e modalità diversi, da quelli presentati dalle reazioni al liquido cistico nei portatori.

In questi ultimi casi la reazione tardiva si è differenziata nettamente per comportamento e durata ed è risultata veramente specifica. Essa fu positiva nel 75 % dei casi e fu sempre preceduta dalla reazione precoce, per quanto quest'ultima sia rimasta isolata in 2 casi. Le due reazioni furono ambedue negative in un solo caso, in cui si trattava di cisti suppurata e di stato cachettico. In un caso (Tab. 1, n. 8) l'intradermoreazione ebbe la proprietà di svelare una recidiva, proprietà che è discussa da qualche autore (Posselt (7)).

Importanza clinica dell'intradermoreazione. — L'importanza dell'intradermoreazione è stata valutata in vario modo da molti autori. Casoni dà importanza al completo comportamento della reazione e specialmente alle manifestazioni *tardive*. Pontano, Trenti ed altri danno importanza anche alle manifestazioni precoci. Per Morenas e Lagèze (8) l'interpretazione *della Casoni* si deve basare essenzialmente sulla reazione precoce, dando essi grande valore sopratutto all'aspetto urticarico. Secondo questi AA. la r. tardiva è incostante, ma quando esiste è una conferma indiscutibile del significato della r. precoce. Per Botteri (9) la r. tardiva è strettamente specifica, essa offre i segni clinici ed istologici del fenomeno di Arthus che si osserva nell'anafilassi sperimentale del coniglio.

Coloro che hanno studiato il valore dell'intradermoreazione comparativamente a quello delle altre prove biologiche (eosinofilia, deviazione del complemento, ecc.) sono in massima parte del parere che *la Casoni* ha importanza diagnostica superiore alle altre. Citerò Posselt il quale dice che fra tutte di gran lunga la più fedele è la prova intracutanea. Essa infatti si dimostra superiore alla prova della deviazione del complemento, perchè gli stati di sensibilizzazione creati da *minime* quantità di liquido idatideo sono rivelati meglio dalla reazione allergica che dalla prova della deviazione del complemento (de Lavergne (10)). Di eguale parere è Deusch (11) per il quale la prova di Ghedini-Weinberg è solo da prendere in considerazione se dà esito positivo. Per Trenti e Deusch *la Casoni* e la *Ghedini* raramente concordano.

Pontano osservò che in seguito all'inoculazione di liquido cistico si poteva provocare nell'uomo indenne la formazione di sostanze fissatrici del complemento, Ruhnstruck (12) coll'iniezione ripetuta intracutanea ottenne risultati opposti nei soggetti indenni. Questo autore invece riuscì ad ottenere nei portatori di echinococco che in un primo tempo l'avevano presentata negativa una reazione di fissazione del complemento positiva mediante ripetuti innesti intracutanei di echinantigene.

Fra gli altri Autori che riconoscono valore diagnostico all'intradermoreazione citerò Marcialis (13), Luridiana (14), Serra (15), Gasbarrini (16), Manassei (17), Moog (18), de Lavergne, Kellaway (19), Hosemann (20), Testi e Zoli (21), ecc.

È noto poi come l'intradermoreazione possa essere negativa nei casi di cisti suppurata e di cachessia (tisi idatidea) probabilmente per l'instaurarsi di uno stato anergico. Può essere anche negativa nei casi in cui la parete della cisti sia molto spessa (Luridiana) perchè l'organismo non si trova sensibilizzato. D'altra parte in alcuni casi di *teniasi in genere* la Casoni può es-

sere positiva e talora anche nella fase tardiva (Morenas e Lagèze), fatto che secondo alcuni è da riferirsi ad allergia di gruppo.

Dal punto di vista biologico la natura dell'intradermoreazione di Casoni fu variamente interpretata e discussa. Già Casoni la considerò come un fenomeno di anafilassi specifica in individui sensibilizzati perchè portatori di cisti idatidea. Qualche autore invece per il passato ha negato la possibilità al liquido idatideo di fungere da materiale antigene perchè privo o quasi di albumina (O. Flössner (22)). Anzitutto ciò non è dato sicuro chè anzi si ammette ora comunemente che il liquido idatideo contenga sempre un certo quantitativo di albumina come è anche risultato dall'esame praticato sul liquido da me usato; ma anche qualora tale contenuto proteico non vi fosse, non si può altrettanto facilmente escludere che il liquido idatideo possegga potere antigene, essendo noto dalle ricerche particolarmente di Landsteiner (23) e della sua scuola che anche materiali non proteici incapaci di per sè di fungere da materiale antigene hanno ugualmente la proprietà di determinare la formazione di anticorpi specifici allorchè siano introdotti nell'organismo veicolati da materiali di per sè sicuramente antigeni quali le proteine. Si tratta di ciò che Sachs e Landsteiner chiamano col termine di *aptene* o antigene incompleto. E nemmeno risulta necessario che la proteina veicolatrice sia una proteina eterogenea, chè secondo ricerche di autori americani (particolarmente Ducke) possono servire da sostanze veicolatrici anche proteine omologhe provenienti dall'organismo dell'individuo in cui vengono a trovarsi tali apteni. Dal completo, esauriente lavoro di Botteri (9) sulla sierologia dell'echinococcosi risulta che *apteni* sono anche contenuti nel liquido idatideo privo di albumina. Il potere antigene del liquido cistico venne anche dimostrato da Kellaway sull'utero isolato di cavia vergine secondo il classico dispositivo sperimentale di Dale e particolarmente da Botteri che giunse alle seguenti conclusioni: 1) che si può sensibilizzare l'uomo non soltanto con liquido idatideo contenente albumina, ma anche con quello che ne è privo; 2) che riesce spesso il trasporto passivo generale della reattività mediante il siero di sangue; 3) che si possono dimostrare genuini anticorpi anafilattici mediante la sensibilizzazione locale passiva alla Prausnitz-Küstner; 4) che con ripetute iniezioni quotidiane di echinantigene si può ottenere una completa desensibilizzazione locale; 5) che il liquido idatideo si distingue dai comuni allergeni perchè esso attivo soltanto coll'iniezione intracutanea.

Indipendentemente dalla intima natura della reazione di Casoni allo scopo pratico ha importanza che essa presenta nei portatori di cisti idatidea un comportamento particolare e diverso da quello che avviene negli individui *non* portatori di cisti e a questo riguardo ha valore specialmente la *durata* del complesso cutaneo.

CONCLUSIONI.

L'intradermoreazione precoce può aversi talora in soggetti indenni, il che diminuisce naturalmente la sua importanza togliendole di specificità; tuttavia per la sua frequenza nei portatori di cisti idatidea non è priva di significato diagnostico che va sempre discusso in armonia con i reperti clinici.

La reazione tardiva, sebbene meno costante, è invece più nettamente specifica e come Casoni ha per il primo segnalato, ha valore diagnostico assoluto.

RIASSUNTO.

L'A. ha eseguito intradermoreazioni con liquido idatideo su 100 soggetti indenni e su 11 portatori di cisti di echinococco e le ha confrontate con le reazioni intradermiche al brodo peptonato provocate negli stessi soggetti.

Conclude: 1) che l'alta positività delle reazioni al brodo peptonato è più che altro dovuta al potere flogogeno del peptone e che comunque l'intradermoreazione *tardiva* al liquido idatideo ha presentato comportamento e durata diversi dalle reazioni aspecifiche al peptone che però ci ammoniscono ad adoperare liquido cistico puro, proveniente da cisti vitali onde evitare per quanto sia possibile, reazioni aspecifiche;

2) che la reazione precoce e per la durata in confronto colle reazioni al peptone e potendosi talvolta presentare in soggetti indenni, perde di specificità, ma per la sua frequenza e sensibilità ha valore diagnostico se valutata in armonia coi reperti clinici;

3) che la reazione tardiva è strettamente specifica ed ha valore diagnostico decisivo.

Al prof. Casoni che ha controllato queste ricerche i più vivi ringraziamenti.

BIBLIOGRAFIA.

1. BURNET, CAILLON et BRUN. Arch. Inst. Pasteur de Tunis, n. 3, 1927.
2. PINELLI. Bioch. e Terap. sperim., f. VII, 1931.
3. CASONI. Folia clin. chim. et microsc., vol. IV, f. III, 1912.
4. PONTANO. Policlin., Sez. med., 1920. p. 409.
   ID. Ibid., Sez. prat., 1920, p. 868.
5. TRENTI. Ibid., Sez. med., 1924.
   ID. Boll. Atti Acc. Med. Roma, anno L.
6. RONDONI. Rass. clinico-scientif., I, B. I, n. 8, 1929.
7. POSSELT. Klin. Woch., n. 23, 1931
8. MORENAS et LAGÈZE. Journal méd. de Lyon, 1931, p. 217.
9. BOTTERI. Zeit. exp. med., Bd. 77, 1931.
10. DE LAVERGNE. *Allergie & Anergie en clinique*. Doin, 1931.
11. DEUSCH. Deut. med. Woch.; n. 23, 1925.
12. RUHNSTRUCK. Zeit. exp. Med., Bd. 75, 1931.
13. MARCIALIS. Rinasc. med., 1925, p. 291.
14. LURIDIANA. Policlin., Sez. prat., 1920
    ID. Ibid., Sez. prat., 1921.
15. SERRA. Ibid., Sez. chir., 1921.
16. GASBARRINI. Ibid., Sez. med., 1919.
    ID. Gazz. Osp. Clin., 1919
    ID. Sed. Soc. med. Pavia, 23 maggio 1919.
17. MANASSEI. Rif. med., 1923.
18. MOOG. *Hautfunktionsprüfung*. Jena, Fischer, 1927.
19. KELLAWAY. The Med. J. of Australia, aprile 1925.
20. HOSEMANN, ecc. *Die Echinokokkenkrenkeit*. Stuttgart, 1928.
21. TESTI e ZOLI. Riv. crit. di Clin. med., n. 51, 1919.
22. O. FLÖSSNER. Zeit. f. Biolog., Bd. 80-82.
23. LANDSTEINER. Cit. da A. WEIL. Presse Méd., n. 36, 1931.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1932 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XXXIX Roma, 1° Maggio 1932 - X Num. 5

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: Prof. CESARE FRUGONI.

Contributo allo studio comparativo dell'eliminazione intestinale del ferro e della bilina (ricambio emoglobinico) (*).

Dott. PIETRO MOLINARI-TOSATTI, assistente volontario.

Che il ferro bivalente faccia parte della molecola emoglobinica, al centro per così dire del suo gruppo prostetico, di cui condiziona le proprietà caratteristiche nei riguardi dell'ossigeno (pigmento respiratorio), è noto. Che emoglobina, nel diuturno processo di consumo del sangue, vada distrutta e nuova emoglobina venga formata, a mantenere costante il livello del pigmento sanguigno nelle condizioni normali, è pure noto, ed il fenomeno è chiamato ricambio emoglobinico con frase comprensiva, quantunque nei riguardi del meccanismo con cui il fenomeno avviene nei due sensi (anabolico e catabolico), delle tappe per cui passa, del luogo ove avviene l'accordo fra gli AA. non sia ancora raggiunto. È logico pensare che ferro venga liberato nella degradazione della molecola emoglobinica e ferro venga legato nella sua costruzione, che, per conseguenza, il ricambio del ferro abbia addentellati stretti col ricambio emoglobinico, quando si ammetta che momenti intermedi dell'uno e dell'altro coincidano, là dove appunto dall'emoglobina il ferro si stacca nella vicenda della demolizione ovvero il ferro interviene nella sintesi della molecola stessa.

(*) Le ricerche che vengono esposte nel presente lavoro furono eseguite nella Clinica Medica della R. Università di Padova nell'anno 1930-31.

S'è parlato a questo proposito di ferro endogeno e ferro esogeno, di ferro sanguigno e ferro alimentare, intendendo con ciò la diversa sorgente del ferro nell'economia dell'organismo. Per questi addentellati col ricambio emoglobinico lo studio del ricambio del ferro acquista difficoltà e particolare interesse: difficoltà che proviene dalla valutazione sempre ardua, spesso impossibile, del quantum di ferro, che il ricambio del metallo attinge dalla distruzione emoglobinica e che, d'altro canto, immette nella sintesi emoglobinica, adeguandosi al continuo fluttuare del ricambio emoglobinico, variabile entro limiti più o meno larghi, a seconda delle condizioni patologiche e fisiologiche; interesse che proviene dalla possibilità teorica di gettar luce attraverso lo studio del ricambio del ferro sul problema del ricambio intermedio dell'emoglobina.

Per questi addentellati appariva non privo d'interesse il raffronto dell'uno con l'altro ricambio, lo studio delle variazioni del ricambio emoglobinico in svariate contingenze patologiche (specialmente nel senso di un aumento di questo) e dei corrispondenti valori del ricambio del ferro nelle stesse condizioni. Si pensò di limitare il campo delle indagini, paragonando nella fattispecie i valori del ferro eliminato per la via intestinale con i valori della bilina per la stessa via eliminata.

Per il ferro ci basammo, nell'indirizzare in tal modo le nostre indagini, sugli studi esaurienti condotti dal Dominici sulle vie di eliminazione del metallo, per la bilina traemmo ragioni e metodi dalla dottrina sul ricambio emoglobinico, impostata dal Riva, formulata dallo Zoja fin dal 1897 nelle sue fondamentali proposizioni.

Essenza di tal dottrina è la derivazione del bilinogeno dalla emoglobina. Dalla parte cromatica dell'emoglobina si forma bilirubina; dalla bilirubina nell'intestino, per riduzione, bilinogeno, che s'ossida all'aria e alla luce a bilina (stercobilina); bilinogeno dall'intestino viene assorbito nel sangue ed eliminato per le orine (urobilinogeno e urobilina).

Teoricamente, secondo rapporti stechiometrici, un grammo di bilinogeno corrisponde a 25 gr. di emoglobina. Il dato sperimentale dimostra però che la quantità di bilina eliminata con gli escreti corrisponde soltanto ad una frazione dell'emoglobina distrutta, che Greppi calcola intorno al 40 %. Gli è che, se i rapporti teorici appaiono relativamente semplici, i rapporti biochimici invece « appaiono assai complessi ed ancora incerti, per la presenza di molteplici fattori capaci di mascherare e modificare le varie tappe per cui passa la trasformazione del pigmento » (Greppi).

Condizioni per accettare i valori di bilinogeno escreto a misura dell'emoglobina distrutta sono, quali lo Zoja le elenca, la trasformazione integrale dell'emoglobina in bilirubina, il passaggio di tutta la bilirubina come tale nell'intestino, la trasformazione quantitativa della bilirubina in bilinogeno nell'intestino, l'impossibilità di ulteriori trasformazioni del bilinogeno formatosi; ora per alcune di queste condizioni lo Zoja dichiara che non sappiamo se si verifichino o meno, per alcune sappiamo che certamente non si verificano: ricerche chimiche e soprattutto esperimenti d'emolisi negano, ad esempio, che un'equivalenza ponderale esista fra bilirubina e bilinogeno.

Citiamo le parole stesse degli AA., che a buon diritto si ritengono i fondatori e banditori della dottrina del ricambio emoglobinico, per dimo-

strare che nella dottrina stessa è insito quel carattere di relatività che deve presiedere all'interpretazione di ogni risultato in tal campo d'indagini.

Di più: « ragioni contigenti », accanto alle intrinseche (ricchezza d'emoglobina del soggetto e ritmo suo proprio di emolisi) possono influire sul grado di bilinia intestinale, come la dieta e la maniera di vita (Greppi); possono influirvi altresì le funzioni intestinali (stipsi: iperbilinia; diarrea: ipobilinia), le condizioni dell'ambiente intestinale (abilinia amicrobica dei neonati), lo stato di pervietà del coledoco, le alterazioni della cellula epatica ed altre, di cui lo Zoja fa un elenco particolareggiato in una sua antica classificazione dei fattori di iperbilinia e ipobilinia. Il Micheli fa gran parte alle alterazioni del fegato nell'influire in modo perturbante sul rapporto bilinogeno: distruzione globulare, e, citando i lavori di Pietra e Lauro della Sua Scuola, mette in luce l'influenza che sul bilinogeno fecale hanno, oltre il grado della distruzione globulare, altri fattori quali « il vario assorbimento attraverso il circolo portale, la diversa quantità così assorbita che non passata per le orine e non trasformata dal fegato è ricondotta per le vie biliari all'intestino », e soprattutto avanza la ipotesi, sulla base dei concetti sostenuti da Whipple e Hooper, di una possibile minorazione della facoltà da parte del fegato di elaborare i nuclei pirrolici provenienti dall'alimentazione o derivanti dal metabolismo dell'emoglobina, avviandoli alla sintesi dell'emoglobina stessa. Il Singer, che, sulle orme dell'Eppinger, studia l'emolisi attraverso il dosaggio del bilinogeno (prova funzionale del sistema eritrolitico), parla di fluttuazioni della quantità giornaliera di pigmento eliminato in uno stesso individuo, d'incostanza di risultati, che egli attribuisce particolarmente alla dieta variabile giornalmente e alle variazioni della peristalsi intestinale; e dà inoltre grande importanza, come fattore per così dire extraemolitico influente sul grado di bilinia, a quella che egli chiama la provvista di pigmento (Farbstoffvorrat) del fegato, per sè stessa non valutabile nè misurabile. Lo stimolo, ad esempio, alimentare, può avere sua risposta attraverso la mobilizzazione di una parte più o meno grande dell'eventuale provvista di pigmento del fegato e quindi all'infuori di una contemporanea partecipazione emolitica. Di qui la necessità di dieta costante, di peristalsi regolare, di determinazioni fatte sul materiale di un lasso di tempo abbastanza lungo.

Nel caso di forte aumento dell'emolisi, là dove, per dirla col Micheli, la esaltata distruzione globulare riassume tutto il processo morboso, il dosaggio del bilinogeno escreto può fondatamente assurgere ad espressione del grado della distruzione globulare, e in questo ormai tutti i ricercatori s'accordano. I fattori accessori di fronte alla preminenza del fenomeno emolitico divengono trascurabili; il grado di bilinia può considerarsi in rapporto biochimico indiretto, ma sensibile con l'entità dell'emolisi (Levi).

Nei casi invece, che si discostano da quelli anzidetti, in cui la sindrome emolitica nel quadro morboso è preminente, quando pure è sospettabile una partecipazione del sangue al processo morboso e utile quindi uno studio del ricambio emoglobinico (Zoja), occorre far largo posto nell'interpretazione del grado di bilinia alla discriminazione di tutti quei fattori che possono interferire accanto alla distruzione globulare e possono avervi parte preponderante.

Per riassumere in brevi proposizioni quanto siamo andati esponendo, possiamo dire: ammessa la derivazione del bilinogeno dall'emoglobina, di cui rappresenta il derivato unico e caratteristico (Greppi), è d'uopo innanzi tutto escludere, nella realtà dell'esperimento, un rapporto chimico diretto fra emoglobina distrutta e bilinogeno eliminato, ammettere quindi che si tratti, nelle migliori condizioni, di un rapporto biochimico indiretto, semiquantitativo (Micheli), aggiungere che talvolta nel caso singolo — e vi influiscono i fattori accessori, quali abbiamo in parte elencato, preponderanti di fronte al fattore emolitico — il rapporto appare incostante, approssimativo, irregolare (Micheli), tale che l'interpretazione ne è difficile.

Da queste argomentazioni critiche, che in gran parte si ricollegano alle fonti dottrinali stesse del metodo e ne scaturiscono, la dottrina del ricambio emoglobinico acquista chiarezza e completezza; per esse s'adegua alla realtà sperimentale e clinica.

Con queste limitazioni e riserve, che interpretano il dato e lo affinano, il dosaggio clinico della bilina, come il Melli lo definisce, mantiene tutto il suo valore come il mezzo migliore per la valutazione del ricambio emoglobinico, come « specchio dell'emolisi » (Greppi, Micheli).

L'indice emolitico di Terwen-Greppi, valutato alla stessa stregua, ha del pari notevole importanza come complemento del dato bruto bilinico, in quanto attraverso le maggiori variazioni (più nette) delle sue cifre possiamo avere una rappresentazione relativamente e approssimativamente quantitativa dell'andamento del fenomeno emolitico nella sua individuazione concreta.

L'esperienza clinica ha d'altra parte cimentato e documentato il valore pratico del metodo, sì che esso ormai può considerarsi al di sopra d'ogni discussione (Melli). Accanto all'esame citologico del sangue, nel vasto campo delle emopatie, la determinazione del ricambio emoglobinico attraverso il dosaggio del bilinogeno ha la sua funzione essenziale nei riguardi della semeiologia e della nosologia; essa « vivifica » i dati emocromocitometrici, dicendo a quale « prezzo », nella vicenda della distruzione e della rigenerazione del sangue, quella determinata condizione anemica si ottiene (Zoja).

A buon diritto possiamo insinuare nell'elenco dei segni, che il Fiessinger raccomanda vengan ricercati sistematicamente a caratterizzare l'anemia emolitica, accanto alle stigmate sanguigne, il dosaggio del bilinogeno urinario e fecale quale spia del ricambio emoglobinico.

Quanto al ferro, lasciando per ora da parte considerazioni teoriche sui vari capitoli del suo complesso bilancio, ci limiteremo, per giustificare l'unilateralità e le modalità delle nostre ricerche, a citare quanto risulta dalle numerose indagini del Dominici, il quale, aggredendo il problema da tutti i suoi lati, ha dato in una serie di pubblicazioni apparse nel 1929, nozioni precise, fra l'altro, sulle vie di eliminazione del metallo.

Ferro si elimina dall'organismo in quantità assolutamente trascurabile colla desquamazione cutanea e con le secrezioni esterne, quali sudore, saliva, ecc. Ferro si elimina in assai scarsa misura coll'urina: nei normali la media si può valutare a mmgr. 0,37 nelle 24 h. e mmgr. 0,29 per mille di orina; e, ciò che a noi maggiormente interessa, nè l'anemia perniciosa, nè l'ittero emolitico, nè le anemie emolitiche sperimentali portano a valori di ferro orinario superiori alla norma. L'« offerta » di ferro che in tali condizioni è presumibile venga fatta dall'organismo al rene non condi-

ziona un aumento corrispondente della secrezione renale nei riguardi del metallo. In un solo caso, nelle ricerche del Dominici, la secrezione renale del ferro appare fortemente aumentata e vale appunto a caratterizzare per gran parte il quadro morboso, ed è nella splenomegalia (o anemia) emolitica con emoglobinuria e emosiderinuria tipo Marchiafava, in cui appunto nell'ambito della circolazione renale è verosimile avvenga prevalentemente, per quanto non certo esclusivamente, la dissoluzione del sangue (Micheli). Ferro s'elimina colla bile in misura pure assai scarsa: sia in condizioni normali che patologiche le più alte cifre sono rappresentate da mmgr. 0,31 e 0,38 rispettivamente per la bile A e per la bile B (sondaggio duodenale) e le più basse rispettivamente da mmgr. 0,04 e 0,059 (media mmgr. 0,2 di ferro per cento cc. di bile). Le premesse teoriche, che dalla considerazione della parte che il ferro ha nella molecola emoglobinica presupponevano rapporti proporzionali corrispondenti nella bile fra pigmento e metallo, non han trovato nella realtà rispondenza; questo a documentare le diverse vie di eliminazione del pigmento e del metallo. Il ferro s'elimina per la maggior parte per la via intestinale,: la documentazione ne è chimica (Hamburger per primo nel 1878) e istochimica (Hall, Hochhaus e Quincke, Hofmann, Tartakowski, ecc., citati da Dominici). Questo secondo mezzo d'indagine permise d'indagare discriminativamente sul luogo di assorbimento e di eliminazione del metallo nell'ambito del canale intestinale, e qui le opinioni si dividono. Una parte, e citiamo specialmente Hochhaus e Quincke, ammettono, sulla base della diversa localizzazione del ferro rispettivamente e prevalentemente nelle cellule epiteliali o nelle cellule dello stroma, un processo di assorbimento a carico del duodeno e un processo di eliminazione a carico dell'intestino grosso; l'altra parte, e principalmente Tartakowski e, recentemente, Wallbach, negando questa uniformità di reperti, negando la legittimità di un'inferenza da puri quadri microscopici alla valutazione dell'attività assimilatrice o secretrice di una cellula, sulla base di reperti omologhi trovati nella mucosa dell'intiero canale intestinale vengono alla conclusione che tutto il tratto gastro-intestinale può prender parte all'assunzione ed anche all'eliminazione del ferro.

Essenziale per noi è che per l'intestino comunque s'elimina la maggior parte del ferro, di fronte alla quale l'eliminazione per altre vie è in generale priva d'importanza.

Ora nella valutazione del bilancio di un elemento il termine ultimo, l'eliminazione, ha valore solo se messo in relazione col termine primo, l'entrata; se alla fase ultima l'elemento arriva attraverso tutta la serie delle fasi intermedie del suo ricambio interno.

Il Dominici passa in rassegna le ricerche sperimentali e cliniche, le difficoltà teoriche e pratiche, i vari metodi, cui ha dato luogo il tentativo di soluzione di questo problema. A standardizzare il termine primo, l'entrata, il Dominici, come conclusione delle sue considerazioni critiche, propone l'adozione in linea di massima della « alimentazione normale del regime ospedaliero », nota per la sua regolarità ed uniformità e facilmente valutabile nei suoi componenti; d'altra parte egli cita le esperienze di molti autori (Zimmermann, Rabe, Honigmann, Cloetta, Albu e Neuberg, ecc.) da cui risulta che il ferro introdotto cogli alimenti viene dall'intestino assorbito nella sua totalità o quasi (a meno che si tratti di quantità eccessive, cosicchè

la capacità assorbente dell'intestino, assai ampia, ne sia soverchiata), « che il ferro eliminato non è già ferro che inassorbito venga espulso coi residui alimentari, ma ferro che riassorbito viene di nuovo eliminato ». Con tali premesse è lecito presumere che le cifre del dosaggio del ferro nelle feci siano in rapporto relativo col ricambio interno del metallo.

L'evacuazione dell'intestino a questo punto ci si presenta quale possibile elemento perturbante nella determinazione di questo rapporto. Ci stanno di fronte due possibilità per ovviare alla presunta irregolarità di questa funzione: la raccolta del materiale di più giorni, il dosaggio su una porzione di questo del ferro e il calcolo della quantità media giornaliera da un lato, il calcolo d'altro lato sul materiale delle 24 h. (e talora su porzioni isolate) della quantità di ferro riferita al per cento di sostanza secca, metodo che il Dominici propone e semplifica coll'adozione del suo coefficiente idrico. Prescindendo da considerazioni teoriche, che forse sconsigliano l'introduzione fra gli elementi del calcolo di un'altra variabile (sia pure entro limiti ristretti) quale il residuo secco fecale, pur riconoscendo l'utilità del valore percentuale specialmente nei casi di stipsi, abbiam creduto opportuno di adottare il primo metodo di determinazione e di riferirci soltanto alla quantità giornaliera di ferro escreto, così calcolata, per avere un termine di confronto adeguato nei riguardi del valore bilinico. Unica obiezione di valore al metodo ci pare quella dell'impossibilità ad esso inerente di sorprendere variazioni rapide nella secrezione del metallo (Dominici); ma, se è possibile che al ferro artificialmente introdotto consegua una rapida eliminazione dall'organismo, non crediamo, per nostra esperienza, che altrettanto rapide siano le variazioni dell'escrezione del metallo specialmente nei processi emolitici, dove neppure considerazioni teoriche parrebbero presupporle.

In conformità con quanto siamo venuti esponendo, abbiamo determinato nel caso singolo la quantità giornaliera di bilina eliminata colle feci (e con le orine) e la quantità giornaliera del ferro eliminato con le feci sullo stesso materiale; abbiamo posto accanto a questi dati quelli dell'esame emocromocitometrico ed abbiamo aggiunto, quando l'integrazione sembrò opportuna, i valori della resistenza globulare e i risultati della reazione di H. van den Bergh. Per il ferro, nella scelta del metodo, che condiziona essenzialmente la validità delle cifre del dosaggio, ci siamo attenuti fondamentalmente al metodo dal Dominici elaborato, cui apportammo qualche modificazione di secondaria importanza nell'intento specialmente di abbreviarne i tempi preliminari, modificazioni controllate attraverso numerose prove preliminari da noi fatte.

Per la bilina ci valemmo del metodo clinico del Melli, dall'A. a lungo e minutamente controllato su quello del Terwen, che dal punto di vista chimico può a ragione considerarsi più esatto.

Esponiamo di seguito integralmente le linee dei metodi quali noi abbiamo applicato nel nostro studio.

Metodi. — Paziente a dieta qualitativamente e quantitativamente medionormale (terza dieta ospedaliera (1)). Si raccolgono in un vaso di terra sopra una certa quantità (50 cc.) di soluzione satura di acido salicilico (antiputre-

(1) Latte l. 1, carne (vitello) gr. 50, due uova, due minestre in brodo o asciutte, verdura, pane gr. 150.

fattivo) le feci di 3-4 giorni (prive di residui grossolani e non contenenti pigmento sanguigno); si mescolano accuratamente con una spatola di vetro. Si pesano, si detrae la tara del recipiente: si ha così il peso netto. Dalla massa così omogeneizzata si prendono 10-20 gr. e si mettono in una capsula di porcellana. Su questo campione si eseguiscono le determinazioni quantitative del ferro e della bilina con i metodi seguenti:

Determinazione quantitativa del ferro: si pesa in una capsula di porcellana una quantità qualunque delle feci omogeneizzate (5-6 gr.); aggiungendo acqua distillata in piccola quantità e manovrando opportunamente con un pestello di vetro, si procede al digrossamento e all'impastamento della massa fecale in lavoro, in modo da renderla di consistenza poltacea; si porta il tutto accuratamente in un pallone di Kjeldahl da 100 cc.; si aggiungono 5 cc. di acido solforico, si porta ad ebollizione fino ad ottenere (20'-30') un liquido brunastro omogeneo. Si versa questo liquido, raffreddato, in un cilindro di vetro graduato, munito di tappo a smeriglio, si lava con acqua distillata fino a detergere il pallone di Kjeldahl da tutti i residui fecali, versando successivamente le acque di lavaggio nel cilindro. Si aggiunge nel cilindro graduato acqua distillata fino a portare il volume complessivo del liquido a una cifra corrispondente a 10 volte il peso iniziale delle feci poste in lavoro (diluizione 1:10). Si prelevano di questa diluizione 10 o 20 cc. (a seconda della presunta maggiore o minore ricchezza in residui di combustione delle feci in esame) e si portano con acqua distillata in un palloncino tarato da 100 cc. fino a marca (diluizione rispettivamente di 1:100 e di 1:50). Si agita a lungo, si prelevano di questa seconda diluizione 10 cc. (equivalenti rispettivamente a cent. 10 e a cent. 20 delle feci poste in lavoro) e si portano in un pallone di Kjeldahl da 100 cc. Si aggiunge un cc. di acido solforico, si porta il miscuglio ad ebollizione, da prima a fiamma piccola, poi a forte fiamma. Si ha sviluppo da prima di vapore acqueo, poi di vapori bianchi di anidride solforosa. A questo punto si lascia bollire ancora 1' o 2', poi si scosta il Kjeldahl dalla fiamma diretta e vi si aggiungono con cautela poche gocce di Perydrol Merck, con cui si ha vivace sviluppo di ossigeno e il liquido si scolora. Si riporta il pallone sul fuoco diretto, sì che riprenda l'ebollizione; si constata se il liquido di nuovo ingiallisce o se rimane limpido e incoloro, in caso d'ingiallimento si ripete l'operazione dell'aggiunta di Perydrol e questo fino a che il liquido non appare definitivamente scolorato. In questo caso, e se fino da principio limpido, si continua l'ebollizione per 4'-5', poi si toglie il pallone dal fuoco e si lascia raffreddare. Si versa il liquido, contenente i prodotti dell'incenerimento e perfettamente limpido, in un cilindro graduato da 25 cc., munito di tappo smerigliato. Con una quantità di acqua distillata non superiore complessivamente a 8-9 cc. si lava accuratamente il pallone e le acque di lavaggio si portano nel cilindro. Si aggiungono cc. 12,5 di acetone purissimo, si agita e si lascia raffreddare. Se si ha un intorbidamento (ed incenerendo quantità relativamente grandi di feci, 10-20 ctgr., questo intorbidamento è facile ad aversi per la presenza di fosfati in grandi quantità), si aggiunge nel cilindro acqua distillata fino a 22 cc. complessivi, si mescola accuratamente, si versa il contenuto in una grossa provetta da centrifuga, si tappa opportunamente ed ermeticamente, e si centrifuga. Del centrifugato, perfettamente limpido, si prelevano cc. 11 con pi-

petta asciutta, si portano in un cilindrino pure asciutto e vi si aggiunge cc. 1,5 di soluzione 3-M di solfocianato d'ammonio. Si ha una colorazione roseo-rossa più o meno intensa, che si confronta colorimetricamente con quella d'un campione.

Allestimento del campione: in un cilindro da 25 cc. si versano cc. 1 di acido solforico, cc. 4-5 di acqua distillata, cc. 12,5 di acetone. Si agita e si lascia raffreddare. Vi si aggiungono cc. 3 della suddetta soluzione di solfocianato d'ammonio e infine cc. 1 di una soluzione di solfato di ferro contenente mmgr. 0,02 di ferro per cc. (o più o meno a seconda dell'intensità del colore della soluzione in esame). Si procede alla colorimetria valendosi del colorimetro del Dubosq.

È da notare che, usando il metodo colorimetrico nel dosaggio del ferro, non si ha uno stretto rapporto di proporzionalità diretta fra intensità di colore di soluzioni di solfocianato ferrico a diversa diluizione e concentrazione rispettiva, perchè lo scoloramento che subiscono le soluzioni di questo sale non è proporzionale alla diluizione (Roncato). Si ovvia a questo inconveniente costruendo una grafica le cui ascisse rappresentano le concentrazioni progressivamente crescenti delle soluzioni di solfocianato ferrico e le ordinate i valori in millimetri dello spessore sotto cui le dette soluzioni danno al colorimetro uguaglianza di colore paragonate ad un campione precedentemente stabilito. La concentrazione incognita di una soluzione di solfocianato si ricava dalla grafica stessa, desumendo direttamente dal dato trovato colorimetricamente (in comparazione col campione stabilito) il corrispondente valore quantitativo (Roncato).

Con calcolo semplice si risale facilmente dalla quantità di ferro determinata nei 10 o 20 ctgr. di feci posti in lavoro a quella contenuta nelle feci eliminate nelle 24 h. (ricavandole da una media). Ha importanza fondamentale, come ben si comprende, l'uso di reattivi privi di ferro. La vetreria va accuratamente pulita: prolungata immersione in un bagno di bicromato potassico e acido solforico; poi lavaggio con acqua corrente semplice e distillata.

Medie degli individui normali (Dominici): quantità assoluta di ferro nelle 2-4 h. mmgr. 16,71 (tra mmgr. 6,99 e mmgr. 28,65).

Determinazione quantitativa della bilina: *Nelle feci*: di una quantità qualsiasi (10-20 gr.) della massa fecale totale, omogeneizzata come è detto sopra, si determina rapidamente il peso e si diluisce con 10 volte il suo peso d'acqua. Si mescola quindi intimamente e si rende il tutto perfettamente omogeneo, in modo che non resti alcuna particella solida, e di questa miscela si prelevano 50 cc. (equivalenti a 5 gr. di feci) che si portano in un matraccio separatore. Si aggiungono poi 5 gocce di soluzione di Lugol e cc. 11 di cloroformio. Si tappa e si agita per 3' precisi (non si sbatte per non emulsionare). Si lascia poi separare il cloroformio e su questo si procede alle successive determinazioni. Si fanno diluizioni, secondo una progressione geometrica decrescente con ragione 1/2, del cloroformio (partendo in genere da un cc.) con alcool etilico in una serie di provette. Si aggiungono ad ogni diluizione 10 gocce di reattivo di Nencki, si osserva fino a che limite è riconoscibile la fluorescenza (si osservano le provette, in un ambiente scarsamente illuminato, nel raggio luminoso che fuoriesce da un piccolo foro praticato nell'involucro di carta nera che copre una lampadina elettrica). La

cifra indicante (2) la diluizione finale, che dà ancora fluorescenza, esprime senz'altro le unità (Terwen) di bilina in 100 gr. del campione in esame. Per conoscere la eliminazione giornaliera, basta moltiplicare tale cifra per le centinaia di grammi di feci emesse nelle 24 h.

Nelle orine: 50 cc. di orine, debolmente acidificate (se necessario, con acido acetico) ed ossidate con 5 gocce di Lugol, si estraggono con cc. 8 di cloroformio. La tecnica è per il resto uguale a quella sopra ricordata. La cifra indicante la diluizione finale rappresenta le unità di bilina presenti in 1000 (anzichè in 100) cc. di urina.

Cifre fisiologiche (Melli): fra 175 e 450 unità Terwen nelle 24 h. (media 300 in cifra tonda), cui corrisponderebbero in peso mmgr. 90-150 di bilina (media 120, Greppi). L'unità convenzionale Terwen equivale, secondo l'A., a 0,4 mmgr. di bilina per cento cc. di solvente. Volendo esprimere in peso (in mmgr.) la quantità di bilina escreta, basta moltiplicare per 0,4 le unità trovate (3).

Indice emolitico $= \frac{70}{P} \times \frac{100}{Hb} \times \frac{B}{300}$, ove P = peso del soggetto. Hb = emoglobina percentuale (Sahli), B = bilina totale (feci e orine) in unità Terwen nelle 24 h.

Commento alla casistica: (v. tabella annessa): ai n. 4 e 5 è rappresentato un caso dimostrativo dell'influenza della stipsi sulla eliminazione intestinale del ferro: nella prima determinazione l'irregolarità dell'alvo non ha potuto essere compensata dalla durata notevole dell'esperimento, che pure di solito appare sufficiente. La ricerca ha colpito, nei tre giorni dell'esperimento, un periodo in cui la eliminazione irregolare si faceva, per la disfunzione peristaltica da tempo perdurante, a spese, oltre che del materiale accumulantesi giornalmente, di quello accumulatosi precedentemente e non discriminabile nel calcolo. La determinazione successiva, ad alvo artificialmente regolarizzato, dà valori normali, in armonia coi dati dell'esame emocromocitometrico e generale.

L'esperimento successivo (n. 13 e 14) di variazione provocata della peristalsi intestinale, nel senso di un aumento (diarrea), mostra una diminuzione lieve della bilinia e notevole del ferro.

A parte questa constatazione, si rilevano nella prima e, a maggior ragione, nella seconda determinazione valori della bilina al di sotto del limite più basso dei valori medî normali. Per interpretare questi dati, escludendo per mancanza di segni l'interferenza di fattori accessori specialmente epatici, si potrebbe prospettare l'ipotesi di un'azione inibitrice esercitata dalla terapia arsenobenzolica, in questo caso a lungo ed energicamente condotta in precedenza, sulla funzione eritropoietica del midollo osseo (Semenza) e di

(2) All'estratto clorof. iniz. si attribuisce il valore di 3 (dil. 1:3).

(3) Note di tecnica: *a*) la eventuale presenza di sali di bismuto nelle feci (terapia) dà luogo, nella reazione col solfocianato d'ammonio, alla comparsa di un colore gialloarancio, che impedisce e frustra ogni comparazione; *b*) estraendo con cloroformio, per la presenza eventuale di grassi abbondanti, il liquido può apparire torbido; diluendo con alcool e aggiungendo il reattivo di Nencki, l'intorbidamento permane e non permette la lettura. Il filtraggio a questo punto attraverso carta da filtro asciutta svela la fluorescenza del filtrato e permette la lettura; mentre il filtraggio prima dell'aggiunta dell'alcool e del reattivo attenua la fluorescenza e falsa la lettura.

Numero di protocollo Nome dell'ammalato Malattia	Età	Data	Feci umide in gr.	Bilina in 24h U. T.		I. E.	Ferro in 24h in mmgr.	Hb %	Gl. rossi in milioni	V. Gl.	Gl. bianchi	Ricerche complementari OSSERVAZIONI
				Feci	Orine							
3. G. S. Cardiopatia compensata.	15	10-11-12 II	700	166	—	1,06	15,4	75	4,34	0,87	8200	
4. C. P. Ipocondria	31	15-16-17 II	570	570	—	2	37,5	90	4,64	0,97	5600	Stipsi.
5. Id. Id.		20-21-22 II	750	273	—	0,98	16,8					Regolarizzato l'alvo.
13. B. L. Oftalmoplegia luetica.	31	12-13-14 IV	850	125	—	0,7	25,7	72	4,17	0,87		In precedenza energiche cure con As, Hg, Bi, J.
14. B. L. Oftalmoplegia luetica.		18-19-20 IV	1740	116	—	—	14,5					Diarrea artificialmente provocata.
34. D. P. Nefrite cronica.	30	29-30-31 V	1150	344	—	1,8	28,72	67	3,40	0,98	6000	Tonsillectomia il 20-V.
39. Z. A. Pellagra . .	29	25-26 VI	280	1120	69	5,8	14,28	75	3,78	1,01	6000	Res. gl. 3,4-4,8.
15. V. G. Cirrosi biliare ipertrofica.	33	14-15-16 IV	300	50			8,33	59	3,60	0,82	4000	R. Gl. 3-4,8 V. d. B. diretta +++
6. Q. A. Cirrosi epatica atrofica.	32	20-21-22 II	1200	501	190	4,2	16,9	70	3,92	0,89	3200	R. Gl. 3,4-4,8 V. d. B. . { diretta neg. bilir. mmgr. 0,37 %
7. N. A. Cirrosi epatica atrofica.	45	25-26-27 II	950	2000	275	9	18,2	75	3,95	0,96	8100	R. Gl. 3,6-4,8 V. d. B. . { diretta neg. bilir. mmgr. 0,39 %
8. C. P. Morbo di Pick.	22	5-6-7 III	1100	2100	90	6,9	16,5	82	4,79	0,87	6900	Stasi cospicua nel terr. della cava inf. Ascite, peso Kg. 90.
20. C. P. Morbo di Pick.		28-29-30 IV	700	235	—	0,86	13,29	85	4,62	0,92		Diuretici mercuriali, paracentesi, peso Kg. 75.
37. C. P. Morbo di Pick.		11-12-13 VI	1200	280	—		21,7	82	4,50	0,91		Quasi scomparsi gli edemi.
23. M. G. Diabete mellito.	27	14 15-16 V	1100				41,358	77	3,60	1,06		Polifagia (verdure).
24. M. G. Diabete mellito.		19-20-21 V	1150	766	—	4	41,17					Dieta povera di verdure, ricca di carne.
21. B. D. Linfosarcomatosi diffusa.	57	13-14 V	500	475	—	3	15,16	60	3,10	0,96	12000	Radioterapia (appena iniziata).
9. L. G. Linfoadenosi subleucemica.	10	4-5-6 III	850	917	—	51	11,3	16	1,07	0,8	3600	

Numero di protocollo Nome dell'ammalato Malattia	Età	Data	Feci umide in gr.	Bilina in 24h U. T.		I. E.	Ferro in 24h in mmgr.	Hb %	Gl. rossi in milioni	V. Gl.	Gl. bianchi	Ricerche complementari OSSERVAZIONI
				Feci	Orine							
19. B. M. Prob. anemia emolitica.	24	28-29-30 IV	700	466	—	2,6	25,66	65	5,75	0,57	10000	R. Gl. 3-4,8 } diretta neg. v. d. B. . } bilir.mmgr. 0,75 %
1. B. B. Splenomegalia emol. cost.	28	7-8-9 XI-'30	850	1200	150	10		62	3,20	0,96	6400	R. Gl. 4-5,8. Ittero.
2. B. B. Splenomegalia emol. cost.		2-3-4 II-'31	800	403	—	2,64	22,7	70	3,38	1,06	6900	
10. B. B. Splenomegalia emol. cost.		28 III	185	350	—	3,7	16,2	55	3,50	0,78	5000	Il 16-II splenectomia, febbre, ematuria.
11. B. B. Splenomegalia emol. cost.		30-31 III	500	470	—	4,4	20,8	60	3,85	0.78		R. Gl. 3,4-5,8 } diretta neg. v. d. B. . . } bilir.mmgr. 0,25 %
12. B. B. Splenomegalia emol. cost.		10 11-12 IV	845	269	—	1,7	27,2	84	4,34	0,97	6000	R. Gl. 3,6-5,8 (dieta ridotta con abbondanti spinaci).
18. B. B. Splenomegalia emol. cost.		22-23-24 IV	700	224	—	1,4	20,18	82	4,39	0,95		R. Gl. 3,6-6 (sosp. spinaci dal 12-IV).
16. V. A. Malaria terz. doppia (recid.).	27	17-18-19 IV	840	2050	100	17,9	35,0	45	3,08	0,75	3700	Ultimo accesso il 17, chinina end.
17. V. A. Malaria terz. doppia (recid.).		25-26 IV	600	600	—	3,2	48,9	68				Non accessi.
30. V. A. Malaria terz. doppia (recid.).		25-26-27 V	720	3450	150	22,5	25,68	59	3,05	0,98		Il 24-V accesso tipico unico.
31. V. A. Malaria terz. doppia (recid.).		1-2-3 VI	800	1020	—	5,8	32,391	65	3,90	0,83		Terapia: chinina end. Plasmochina.
32. V. A. Malaria terz. doppia (recid.).		9-10-11 VI	820	518	—	2,7	31,12	72				Apiressia.
33. V. A. Malaria terz. doppia (recid.).		22-23-24 VI	800	1800		8,5	33,38	76				Il 19-VI II^a arsenobenzolo (0,30) 38°.
47. V. A. Malaria terz. doppia (recid.).		9-10-11 VII	850	700	—	2,8	21,885	87				Continua la terapia arsenobenz. senza reazione alcuna.
28. M. G. Paral. prog.	33	1-2-3 VI	478	305	—	1,4	12,797	70	4,30	0,81	6800	
29. Id. Id. Id.		20 VI	250	2880	300	19	13,5	58	3,00	0,96	5400	Dopo 5 accessi tipici di malaria terzana.
38. Id. Id. Id.		2-3 VII	330	1300			15,455	53	2,75	0,98		Il 25-VI ultimo accesso (IX).

Numero di protocollo Nome dell'ammalato Malattia	Età	Data	Feci umide in gr.	Bilina in 24h U. T.		I. E.	Ferro in 24h in mmgr.	Hb %	Gl. rossi in milioni	V. Gl.	Gl. bianchi	Ricerche complementari OSSERVAZIONI
				Feci	Orine							
22. D. A. Achilia, diarrea gastrogena, anemia perniciosif.	48	6-7 V	4600	+			10,75	75	3,29	1,17	4400	Spiccata anisocitosi (megalocitosi). Sangue assente nelle feci.
35. D. A. Achilia, diarrea gastrogena, anemia perniciosif.		6-7-8 VI	2200	367	—	2,3		78	3,23	1,21		Dal 9-V terapia con gasterina, ventraemon; epatoterapia dal 20-V.
36. D. A. Achilia, diarrea gastrogena, anemia perniciosif.		17-18-19-20 VI	3950	345	—	2,1	22,108	82	3,60	1,13	3200	Dal 9-V terapia con gasterina, ventraemon; epatoterapia dal 20-V.
25. Z. C. Achilia gastrica con anemia perniciosif.	46	15-16-17 V	4100	2732	—	18	23,83	70	3,15	1,12	4600	Anisocitosi (megalocitosi). Nelle feci sangue assente.
26. Z. C. Achilia gastrica con anemia perniciosif.		3-4 VII	1304	470	—	2	37,81	83	3,90	1,06		Dal 18-V terapia con gasterina e ventraemon.
40. B. M. Tbc. polm. in luetico; pnt. terapeutico d.	37	27-28 VI	400	3000		12,5	28,86	87	4,40	0,98		Il 26-VI arsenobenz. 0,60; brivido, ipertermia.
41. B. M. Tbc. polm. in luetico; pnt. terapeutico d.		10-11 VII	500	2000	—	8,4	18,66	84	4,94	0,85		R. Gl. 3,4-4,8 } diretta neg. V. d. B. . } bilir.mmgr. 2,01 %
42. M. A. Morbo di Pott lombare.	27	28-29-30 VI	1200	650	—	3,4	24,53	90	4,77	0,95	11600	Febbre elevata fino al 25-VI.
43. M. A. Morbo di Pott lombare.		2-3 VII	200	700	—		18,95	93	4,70	0,98		L'1-VII cutireaz. alla tuberc. ++++ febbre 39°,6.
44. T. S. Linfogranuloma addomin.	35	28-29-30 VI	500	350	—	2,7	19,769	60	3,05	1	6400	Febbre continuo-remittente.
45. T. S. Linfogranuloma addomin.		5-6-7 VII	650	350	—		10,036	65	3,25	1,01	7000	Il 4-VII, dopo 0,15 arsenobenz. brivido, ipertermia (40°,5) defervescenza rapida con sudore profuso.
46. T. S. Linfogranuloma addomin.		11 VII	180	680	20	6,4	11,994	51				Il 10-VII, Il 0,15 arsen. Id. Id.

una corrispondente diminuzione dell'attività del sistema eritrolitico, quasi adattamento secondario alla diminuita funzione eritropoietica.

Nel caso di pellagra al n. 39 abbiamo alti valori di bilinia intestinale e orinaria e valore del ferro intorno alla media. Non conosciamo ricerche sul ricambio emoglobinico e del ferro in tal campo. I valori bilinici notevolmente alti (I.E. = 5,8), la valutazione del corrispondente stato del sangue, malgrado la normalità della resistenza globulare, inducono ad ammettere un aumentato processo di emolisi effettivamente in atto. Il Ferreira in 35 casi di pellagra ha trovato, dal punto di vista ematologico, anemia costante moderata con frequente anisocitosi e talvolta poichilocitosi. Si può, senza pregiudicare la questione dell'etiologia della pellagra, accennare, per una certa analogia, al reperto di aumentata distruzione del sangue ed emosiderosi nel digiuno prolungato (Aschoff, Lubarsch, Okuneff) e nell'avitaminosi (Lubarsch, Kihn, Petri, citati dal Vigliani).

Ai numeri 6 e 7 abbiamo due casi di cirrosi epatica atrofica, tipo Laënnec, con cospicua ascite: in ambedue grado di bilinia fecale e urinaria elevato, specialmente nel secondo, indice emolitico alto, quantità di ferro nella norma, note di anemia prevalentemente ipocromica, non stigmate sanguigne emolitiche. A parte la costatazione del divario tra cifre della bilina e del ferro, sorge la questione della validità del rapporto, nel caso speciale, fra grado di bilinia e distruzione globulare. La Scuola dello Zoja propende ad ammettere in tali casi l'aumentata emolisi a giustificare l'aumento cospicuo della bilinia orinaria e fecale: la bilinogenuria, spesso in tali casi particolarmente aumentata di fronte al bilinogeno intestinale, è con quest'ultimo in rapporto di stretta dipendenza e la somma, superiore alla norma, è in relazione coll'esagerata emolisi. Secondo il Greppi un segno differenziale fra epatiti croniche di carattere produttivo-degenerativo e neoplasie del fegato non complicate in molti casi è il grado di emolisi, aumentato nelle prime e non nelle seconde. La Scuola del Micheli per contro attribuisce grande importanza, nella determinazione della bilinia urinaria e fecale in tali casi, accanto alla distruzione globulare, alle variazioni dell'assorbimento del bilinogeno attraverso il circolo portale, alla menomazione di una presunta funzione di arresto e di elaborazione del fegato nei riguardi dei prodotti della disintegrazione emoglobinica, alla larga portata di un'ipotetica circolazione entero-epatica, alle quali sarebbe attribuita prevalentemente la pleiocromia biliare e la conseguente iperbilinia, non accordantisi spesso con apprezzabili segni di anemia emolitica (Pietra e Lauro). L'irrigidirsi in una formula unica non corrisponde forse alla realtà dei fatti: la preponderanza di uno o più fattori nel determinismo di un fenomeno in una serie sia pur grande di casi, non esclude che altri fattori, che vi abbian parte accessoria, possano in altri casi prevalere. Nel caso secondo, in cui la bilina fecale e urinaria raggiunge cifre alte e del pari l'indice emolitico (9), è da presumersi che il fattore emolitico abbia parte preponderante. A tal proposito è interessante il caso seguente (n. 8, 20, 37) di morbo di Pick: nella prima determinazione, quando la stasi nel territorio della cava inferiore (edemi) e venoportale (ascite) era cospicua, si ottennero cifre alte di bilina intestinale e orinaria; a distanza di meno di due mesi, durante i quali furono somministrati con ottimo effetto diuretici mercuriali a più riprese e fu fatta una paracentesi, una seconda determinazione diede valori normali, mentre gli edemi erano presso-

chè scomparsi e l'ascite con scarsa tendenza alla riproduzione; variazioni di poco conto nel valore emoglobinico e citometrico.

Questa variazione abbastanza rapida della quantità di bilina escreta, elevata in un primo tempo, normale successivamente, ci porta ad ammettere la presenza di un fattore, influente sul bilinogeno fecale, esso pure variabile Non alterazioni parenchimali di natura irreversibile quali quelle della cirrosi epatica, la quale d'altra parte è poco frequente nel morbo di Pick, in cui prevale il fegato da stasi (Sacconaghi), come nel nostro caso.

L'iperemolisi, sebbene un certo grado d'aumentata emolisi in rapporto collo stato di scompenso grave si debba ammettere, non può invocarsi come causa preponderante dell'iperbilinia, giacchè il quadro ematologico nel primo e nel secondo periodo non ha mostrato spiccate variazioni. Certo è che nel caso in discussione appare come fenomeno dominante la stasi, davvero imponente in un primo tempo, corrispondente allo stadio dell'elevata eliminazione di bilina, ridottasi poi progressivamente e praticamente scomparsa nel II tempo, quando la bilinia intestinale e orinaria era ritornata nella norma. Come l'ipertensione portale nei casi di ostacolato circolo portale condizionerebbe la bilinogenuria, deviando attraverso il circolo collaterale nella circolazione generale il bilinogeno assorbito dall'intestino (Melli), si potrebbe pensare, nel nostro caso, che la stasi cospicua nel sistema della cava ascendente, in unione alla contemporanea ipertensione portale, producesse una diminuzione notevole dell'assorbimento di bilinogeno dall'intestino, sottraendolo non solo alla funzione di fissazione del fegato, ma anche a quella dei muscoli e reni (Royer) e, almeno in parte, all'eliminazione renale, e influisse in tal modo, per una parte notevole, sull'aumento del bilinogeno escreto colle feci. Difficile è a spiegarsi, nell'ambito di questa ipotesi, la constatata urobilinuria notevole, parallela all'iperbilinia intestinale. Infatti se si ammette che l'aumento della bilina fecale sia dovuto a deficiente riassorbimento intestinale per causa della stasi e soltanto a questo, non si comprenderebbe il perchè vi dovesse essere contemporanea urobilinuria. Ed è giusto d'altra parte anche ricordare che nel caso in cui avevamo ad arte ridotto l'assorbimento intestinale, attraverso metodica somministrazione di purgativi, corrispondente aumento della bilina fecale non ebbimo ad osservare. In complesso ci pare non si possa non ammettere che più fattori, diversi da caso a caso, ora preminenti ed ora accessorii, influiscono sul ricambio del bilinogeno, e di questi alcuni ancora ci sfuggono completamente.

Riguardo al N. 23 (diabete mellito) è da notare la forte eliminazione di ferro, già messa in rilievo dal Dominici, cui corrisponde, non certo proporzionalmente, un aumento nel nostro caso dell'eliminazione bilinica. Questo è in contrasto coi dati del Greppi e del Levi, che costantemente han trovato ipo-bilinia, indice di ipoemolisi primitiva, di minor distruzione sanguigna, nel diabete non complicato. La costanza del reperto in un notevole numero di casi (9, Levi) e, nello stesso caso, in successive determinazioni, dà valore al reperto stesso e alla interpretazione che ne danno gli Autori. La discrepanza delle cifre da noi trovate, in una sola determinazione, escludendo l'esistenza di una complicazione con influenza emolitica (tubercolosi), noi crediamo di potere attribuire a un fattore contingente, la dieta, nel nostro caso di particolare importanza. Il paziente, eccessivamente polifagico, essendogli

stata sottratta la quasi totalità delle verdure per opportunità delle nostre ricerche, si cibava di quantità ingenti di carne, eludendo il nostro controllo; ora, se Giordano e Griva sostengono che aminoacidi come prolina, ossiprolina e triptofano (che in vitro danno reazione dell'aldeide e di fluorescenza), contenuti in molte sostanze proteiche dell'alimentazione normale, non influenzano, somministrate per bocca, la determinazione quantitativa del bilinogeno, il Singer dal canto suo ha constatato costante aumento dell'eliminazione della stercobilina colla dieta carnea e, accettando le idee della Scuola del Morawitz, mette in conto questo fatto di un'influenza eccitante sulla eritrolisi esercitata dalla carne stessa. Il dato emocromocitometrico può suffragare l'ipotesi di questa aumentata emolisi.

Nei riguardi del N. 9, linfoadenosi subleucemica con quadro grave, accanto al contrasto tra cifra bilinica e del ferro, notiamo un indice emolitico eccezionalmente alto; è forse opportuno, a giustificare il dato, richiamarci all'influenza che può avere nel calcolo dell'indice il valore percentuale emoglobinico, che in questo caso è certamente inferiore al reale per lo stato di pletora plasmatica (Greppi), accompagnante queste forme gravi di anemia.

Ai numeri 1, 2 e seguenti sono riportati i dati di successive determinazioni prima e dopo la splenectomia in un caso di splenomegalia emolitica costituzionale; ragioni contingenti ci hanno impedito di eseguire dosaggi del ferro in momenti di iperemolisi; il Dominici con una ricca casistica in proposito dimostra che il ferro fecale nell'ittero emolitico è aumentato, spesso la quantità assoluta, sempre quella relativa; in fase di netta remissione della sintomatologia, ha trovato cifre assolute basse (su porzioni di feci), cifre relative nella norma. Una nostra determinazione in un periodo di remissione della sintomatologia dà cifre assolute nella norma. Dopo la splenectomia, indaginosa per aderenze molteplici e tenaci della milza, cui fece seguito per un mese circa, col persistere di condizioni gravi, febbre ed ematuria, gli esami praticati dopo ristabilimento quasi completo, al quale s'accompagnò un rapido rifiorire, diedero progressiva diminuzione dei valori bilinici, fino ad avvicinarsi alla norma (I. E. = 1,4), scomparsa delle stigmate sanguigne d'emolisi, all'infuori della resistenza globulare pressochè invariata, ripresa della crasi sanguigna, valore del ferro intorno alla media. Sull'importanza della milza nel ricambio del ferro s'accordano molti AA. (Tedeschi, Asher, Chevallier, Bayer, Lepehne, citati dal De Martini, Occhioni); Lauda per contro non crede di potere affermare l'esistenza di alcun rapporto fra milza e ricambio ferrico. Controversi sono pure i dati dell'eliminazione del ferro prima e dopo la splenectomia: aumento (Grossenbacher, Tigerstedt, Bayer, Pugliese, Dominici, Occhioni), non variazioni notevoli (Jrger, Haam). Interverrebbero, in seguito ad asportazione della milza, neoformazione di un tessuto simile allo splenico nel fegato (Tedeschi nella patologia umana), nel peritoneo (Maffucci, Tizzoni, Kostjurin, Freytag), aumento delle cellule del Kupffer, proliferazione di cellule avventiziali nel fegato (Schmidt), produzione di focolai d'infiltrazione nel fegato e nei reni di elementi diversissimi innicchiati in una fine rete alveolare (fra cui elementi del reticolo-endotelio? Guccione), cui si attribuirebbero funzioni vicarianti nei riguardi, tra l'altro, del ricambio del ferro (De Martini). Chevallier, Scheinfinkel, Chantel recentemente, hanno constatato aumento dopo splenectomia del contenuto in

ferro del fegato. Le nostre cifre non possono portare un contributo valido all'argomento, perchè precedette alla ricerca un lungo periodo in cui una notevole perdita di sangue attraverso i reni sottraeva ferro endogeno al suo normale metabolismo (Fontès e Thivolle).

Coi numeri 16, 17 e seguenti sono contraddistinte determinazioni successive in uno stesso caso di malaria terzana doppia recidivante. Abbiamo seguito con particolare interesse questo caso per l'esperimento d'emolisi spontanea, per così dire, che ci veniva offerto. Dice l'Ascoli che la malaria è una malattia del sangue non solo perchè il parassita colpisce il globulo rosso, ma perchè i suoi danni si concentrano nel sangue. La febbre malarica va intesa quale reazione al versarsi in circolo della sostanza di un certo numero di merozoiti e della conseguente crisi emolitica (Ascoli). Identità di alcuni sintomi, cui sta a base analogia di patogenesi, avvicinano l'accesso malarico all'attacco d'ittero emolitico (Ascoli). In ogni accesso accanto alla distruzione di emazie parassitifere, e alla conseguente liberazione di emoglobina, si distrugge un numero variabile di emazie non parassitifere per un fenomeno da attribuirsi forse alla produzione di emolisine (De Blasi). L'emoglobina, comunque liberatasi e passata in circolo, presto scompare, dando luogo in piccolissima parte a ematoidina, che si deposita nei tessuti connettivali, in parte a pigmento ocraceo (emosiderina), in massima parte essendo assunta dal reticolo-endotelio che la elabora ulteriormente, e solo raramente (secondo Ross, oltre che nella febbre emoglobinurica, nella subterzana non complicata) produce emoglobinuria lieve, quando per la intensità e rapidità della emolisi la soglia renale vien superata. In corrispondenza dell'accesso si ha urobilinuria, pleiocromia biliare. L'Ascoli cita l'esame delle feci come mezzo di più diretta misura dell'entità della distruzione globulare; del resto già nel 1896 il Riva (4) dava conto, in un suo lavoro, delle cifre aumentate della bilinia fecale e orinaria in un caso di quartana doppia, a dimostrare che « l'emolisi determina l'urobilinuria inquantochè determina l'enterostercobilinia ». Recentemente il Wolski e lo Schewelewa, studiando la patogenesi dell'anemia nei malarici, han fatto gran parte allo studio dell'emolisi attraverso la bilinia fecale e orinaria: in una figura annessa danno la rappresentazione grafica, tra l'altro, dell'andamento del fenomeno eliminazione di bilina in rapporto con tre accessi febbrili, succedutisi a intervalli abbastanza regolari in 16 giorni; vi corrispondono tre vertici (mmgr. 1700, 1500, 1100 nell'ordine), che appaiono spostati rispetto ai vertici febbrili e coincidono colla caduta della temperatura; fra l'uno e l'altro accesso ritorno alla norma o al di sotto (in due, tre giorni?). Van Steenis pure recentemente segue e propugna questo indirizzo; altri mettono in evidenza l'urobilinuria praticamente costante nei malarici (Kerovann, Folquier) e ne fanno un segno quasi patognomonico della malattia (Gordon) e ne mettono in relazione il grado coll'indice splenico e con quello parassitario (Moriszita, Furutama e Namikawa (5)). Riguardo all'eliminazione del ferro conosciamo le ricerche di Colasanti e Jacoangeli (citati da Ascoli), da cui risulta che i malarici eliminano per le orine più ferro che qualsiasi febbricitante; che la quantità oscilla tra

(4) RIVA A. *A proposito della patogenesi dell'urobilinuria*, 1896.

(5) Questi e i precedenti, citati nella: « Rivista di Malariologia », anno VII, fascicoli 3 e 4, 1928.

un massimo di gr. 0,016 e un minimo di gr. 0,003 a seconda dell'altezza della temperatura e della durata della febbre; che raggiunge il massimo dopo gli accessi febbrili e perdura alta per qualche altro giorno; che è relativamente più accentuata la perdita nella malaria primitiva che nella recidiva; nelle feci di cinque malarici (1 quartana e 4 terzane benigne) negli accessi di una certa intensità aumento sensibile, nei leggeri cifre pressochè normali (in ossido di ferro: mx gr. 0,1332, mn gr. 0,030) collo stesso andamento che nella eliminazione orinaria. L'Ascoli dal canto suo, calcolando il bilancio del ferro in un quartanario, ottiene un deficit di gr. 0,012. Nel nostro caso abbiamo, durante la prima degenza (numeri 16 e 17), in una prima determinazione all'ingresso — dopo una serie di accessi tipici, e troncati gli accessi all'inizio della raccolta del materiale di tre giorni — valori alti di bilinia (I. E. = 17,9) a denotare l'intensa distruzione sanguigna cui corrisponde la situazione della crasi sanguigna, e valore pure aumentato di ferro (mmgr. 35,0); nella seconda determinazione, dopo una settimana circa in cui s'ebbe pronta ripresa della crasi sanguigna, trovammo diminuita notevolmente la bilinia fecale (I. E. = 3,2) e aumentato il valore del ferro (mmgr. 45,9); nella seconda degenza, in cui sorprendemmo lo scoppiare di un unico accesso tipico, notammo da prima valori di bilinia alti, più alti dei precedenti (I. E. = 22,5), e cifre di ferro poco superiori alla norma (mmgr. 25,68) in una prima determinazione, fatta sul materiale dei tre giorni susseguenti all'accesso; valori di bilina lentamente decrescenti nelle determinazioni successive (in due settimane circa a U. T. 518) e valori di ferro più alti (mmgr. 32,391 — 31,12 rispettivamente nelle due determinazioni successive). L'aver riscontrato il fenomeno in due periodi diversi e in condizioni analoghe nello stesso individuo: l'incrociarsi, per così dire, delle curve della bilinia e della eliminazione del ferro quasi a figura di chiasma, ci autorizza ad ammettere come caratteristica del caso speciale un effettivo ritardo nella eliminazione del ferro rispetto a quella della bilina, non consentendoci però generalizzazioni di sorta, per l'insufficienza appunto della casistica. A tal proposito è interessante notare come nel caso successivo di inoculazione malarica artificiale in individuo « nuovo », affetto da paralisi progressiva, non constatammo alcun indizio del fenomeno stesso e neppure aumento di qualche conto del ferro eliminato, di contro a cifre altissime di bilinia intestinale e orinaria, in relazione colla esagerata emolisi.

Ai numeri 22 e seguenti e 25 e sgg. due casi di sindrome anemica a tipo pernicioso in achilici (risposta istaminica scarsa, ma presente). Sulla posizione nosologica di queste sindromi è bene spendere qualche parola: il carattere di perniciosità è dato dalla ipercromia, macrocitosi, leucopenia, associate ai segni di una grave emolisi (Greppi). Di fronte all'individualità nosologica dell'anemia perniciosa criptogenetica, riaffermata anche recentemente dal Syllaba, altri fa di essa una sindrome ematologica in relazione causale con stati morbosi affatto differenti (Achard), la considera tutt'al più un'unità clinica ad etiologia multipla (Ceconi). Si ammette un quadro ematologico a tipo pernicioso, i cui segni si riassumono il più delle volte nell'ipercromia e nella megalocitosi con o senza cellule nucleate (Greppi), accanto al quadro completo e tipico della perniciosa, e fra questa e il primo esistono stadi intermedi. Nel termine perniciosiforme è implicito il concetto

di un modo di reagire particolare del midollo osseo o del sistema emopoietico in genere, in senso metaplastico (trasformazione megaloblastica), di fronte a stimoli differenti. Nel primo caso ragioni contingenti hanno impedito un dosaggio della bilina, nel secondo caso la bilina appare fortemente aumentata (I. E. = 18); diarrea con segni di colite in ambedue i casi, accentuata nel primo; stato marasmatico nel primo caso, dimagrimento notevole nel secondo (esami collaterali nel primo caso: proteine del siero 5,32 %; rapporto albumine: globuline 1; viscosità 1,50; pressione oncotica = 199; iperperistalsi gastrica). Nel secondo caso in una degenza precedente di due anni era stato constatato una gastrite etilica con enterocolite secondaria, con esito in atrofia della mucosa gastrica, e grado notevole di anemia a tipo ipocromico (Hb. 55; V. Gl. 0,69). La terapia con fegato, gasterina e ventraemon portò a una rapida remissione della sintomatologia e a un pronto rifiorire delle condizioni generali; la bilina nel caso primo diede cifre poco superiori alla norma a distanza di un mese circa dall'inizio della terapia e nel secondo pure. Quanto all'eliminazione del ferro: valori bassi iniziali nel primo caso, aumento successivo a cifra intorno alla norma; valori normali, precedenti l'inizio della terapia, nel secondo, aumento notevole a distanza di un mese e mezzo. Il rapporto fra achilia gastrica, lesioni intestinali e anemia fu indagato da parecchi ricercatori: prescindendo dall'anemia ipocromica (non emolitica) con acloridria, non rispondente alla terapia epatica, rispondente a quella marziale, prevalente nel sesso femminile, di cui il Waugh fa una entità nosologica a sè; Borgbjerg e Lottrup su 152 pazienti con achilia gastrica han trovato nel 50 % dei casi anemia; nel 22 % V. Gl. maggiore dell'unità, nel 15 % megalocitosi; in due casi dopo resezione pilorica quadro ematologico a tipo pernicioso. Keefer, Yang, Huang, hanno studiato i sintomi che si reputano caratteristici dell'anemia perniciosa in un gruppo di casi di dissenteria bacillare, mettendoveli in evidenza in numero più o meno grande e diversamente aggruppati nei vari casi; attribuiscono l'anemia, non già all'intossicazione batterica, ma prevalentemente a disturbi della nutrizione, in relazione sia con la dieta povera, sia con processi intralcianti la normale assimilazione; in alcuni casi hanno constatato risposta al trattamento con estratti di fegato. Faber e Gram su 207 casi di achilia semplice trovano in 59 anemia, di questi 22 colle note della perniciosità, i rimanenti rappresentati da cloro-anemia. Ancora: anemia in gastrectomia totale (Hartman), sintomi caratteristici della anemia perniciosa in malattie del tratto intestinale, sprue, stenosi intestinale, infestazione con Dibothriocephalus latus, colite ulcerativa (Castle, Castle e Townsend), da cui l'ipotesi dell'origine intestinale dell'anemia perniciosa e del suo rapporto patogenetico con l'achilia gastrica. Il comportamento dei nostri casi di fronte alla terapia specifica può considerarsi un altro segno del loro carattere pernicioso.

Ai numeri 40, 41 e 44, 46 aumento dell'eliminazione bilinica in seguito a iniezione endovenosa di un preparato arsenobenzolico, forse alterato (azione emolitica?), nel primo caso incidente su un grado di bilinia già fortemente aumentato per le condizioni morbose del paziente (tubercolosi polmonare: Levi, Carpi: pneumotorace?); non corrispondenza coi valori del ferro. Nel secondo caso è da notare, per la possibile interferenza, che precedette di due giorni la determinazione, in cui si registrò un aumento della bilina, un'applicazione roentgenterapica inguinale (1/2 dose eritema).

Discussione.

All'interpretazione dei dati raccolti occorre premettere alcune considerazioni sul valore che attribuiamo alle cifre del ferro intestinale eliminato nei riguardi del rapporto teorico ferro: emoglobina. Chimicamente ad un atomo di ferro corrisponde una molecola di emoglobina, ponderalmente 1 gr. di emoglobina contiene gr. 0,00335 di ferro. L'impossibilità di ottenere. pur variando e calcolando opportunamente le entrate, l'equilibrio del bilancio del metallo (tendenza alla ritenzione: Queckenstedt, Grossenbacher, Bayer citati dal Dominici), l'impossibilità di valutare l'entità delle riserve all'inizio e alla fine della ricerca (Dominici), la complessità del ricambio intermedio, in gran parte, nonchè valutabile nella sua entità, a noi sconosciuto, non ci consentono certo in nessun caso induzioni dalle cifre di eliminazione del metallo alla quantità corrispondente di emoglobina metabolizzata. Le cifre medie calcolate in individui normali in condizioni normali di vita (a ricambio del metallo relativamente costante) servono nelle nostre ricerche come punto di partenza, termine di confronto per valutare, dalle loro variazioni, l'eventuale rapporto della quantità di ferro eliminato con il grado della contemporanea emolisi alterata, rispettivamente del ricambio emoglobinico alterato (in genere nel senso di un aumento).

Dai dati riportati risulta che in genere questo rapporto non esiste. Il ricambio emoglobinico, valutato alla stregua della bilinia intestinale e orinaria (col significato che a questa nella valutazione abbiamo sopra attribuito), non ha rispondenza in genere, nelle sue variazioni, anche nei casi che più si discostano dalla norma, nella entità dell'eliminazione contemporanea del ferro.

Soltanto in alcuni casi in cui il ricambio emoglobinico è enormemente aumentato, quando nel quadro morboso la sindrome emolitica ha preminenza e da tempo cronicamente perdura ed allora specialmente quando l'iperemolosi accessionale raggiunge il suo acme, è dato riscontrare un certo parallelismo, molto approssimativo, fra grado della bilinia (indice emolitico) e entità della eliminazione del ferro. Ci riferiamo alla splenomegalia emolitica costituzionale (cifre alte del ferro nei periodi di crisi: Dominici) e alla malaria cronica recidivante.

Nell'anemia perniciosa il Dominici ha trovato la quantità assoluta del ferro variabile, in genere bassa la relativa (ritenzione del metallo); aumento irregolare della quantità assoluta, aumento e poi stabilizzazione della relativa intorno a valori normali colla cura del fegato. Riecker ha trovato nell'anemia perniciosa, durante le recidive, prima del trattamento, valori della totale escrezione del ferro approssimativamente corrispondenti a quelli di persone normali; nelle remissioni aumento dell'escrezione rispetto al ferro introdotto (6). Il fattore emolitico rappresenterebbe nell'anemia perniciosa un fenomeno accessorio, per quanto grave ed importante, in confronto colla alterazione fondamentale del tessuto emopoietico (Greppi), al contrario di quanto si ha nell'ittero emolitico. Di qui forse una spiegazione del diverso comportamento dell'eliminazione del ferro nelle due malattie.

---

(6) Il Riecker nei suoi dosaggi avrebbe trovato anche nelle orine notevoli quantità di ferro escreto, talora anche superiori, più spesso inferiori, a quelle contenute nelle feci contemporaneamente raccolte, senza un rapporto costante tra l'uno e l'altro valore.

Nei nostri due casi d'anemia a tipo pernicioso abbiamo valore basso del ferro nel primo (importanza del disturbo della secrezione intestinale del metallo: diarrea), intorno alla media nel secondo (con forte bilinia); aumento (netto nel secondo) delle cifre del ferro durante la remissione dovuta alla terapia gastro-epatica.

Per renderci conto di questi risultati complessivi, che non corrispondono in gran parte alle premesse teoriche, crediamo opportuno indagare brevemente, attraverso le nozioni più sicure che ce ne danno gli AA., alcuni momenti del metabolismo dell'emoglobina e del ferro. Che l'emocateresi in senso lato (Bompiani) sia strettamente connessa con la funzione del reticolo-endotelio è ormai ammesso da tutti. Il sistema — costruito principalmente da Aschoff e da altri successivamente rimaneggiato ed esteso nei suoi limiti morfologici e nelle sue proprietà funzionali, sì che ancor oggi non ha trovato un definitivo assestamento — ha preminente fra le sue peculiarità funzionali, che stanno a base della sua unità fisio-patologica, il ricambio del sangue (Di Guglielmo). Il suo nucleo morfologico per così dire (sistema reticolo-endoteliale in senso stretto dell'Aschoff) è costituito in massima parte appunto dagli elementi dello stroma di quegli organi cui da tempo sono attribuite funzioni anabolico-cataboliche nel ricambio del sangue (organi emolitopoietici del Krumbhaar), e questo senza pregiudizio dell'importanza che, nell'ambito del sistema, hanno i singoli organi e della qualità della loro funzione (nei riguardi della milza, contrasto fra l'ipotesi di una funzione emolitica e pre-emolitica attiva: Banti, Bottazzi, Eppinger, Micheli, e l'ipotesi di una funzione passiva, spodogena: Lauda, Lubarsch, Bompiani).

Sul meccanismo però con cui questa funzione avviene, sulle sue varie tappe, sul luogo ove avviene molte e contrastanti sono le ipotesi, che corrispondono a tutte le possibilità teoriche che in tal campo si possono prospettare.

In seguito all'intervento di momenti causali diversi, e non da tutti gli AA. ammessi (azione emocatatonistica della milza, Bottazzi — usura dei globuli rossi legata alla loro vita stessa, Zoja — variazioni nella loro carica elettrica, Siegmund, nella loro capacità vitale, Wallbach) ha luogo in condizioni normali e patologiche una diuturna demolizione (Dionisi) di globuli rossi, sia che questa avvenga per macrofagocitosi (normalmente insignificante: Lauda, Wallbach, Lubarsch), sia per dissoluzione extracellulare nei succhi tissulari o in circolo (emolisine prodotte dal R. E.: Siegmund), sia per frammentazione nel sangue periferico (schistociti: Rous e Robertson), con modalità diverse a seconda della specie animale e, nello stesso animale e nell'uomo, delle diverse circostanze (Siegmund). Colla demolizione dei globuli rossi si ritiene sia connessa strettamente per tempo e misura la liberazione e scomposizione dell'emoglobina (Zoja), essendo l'ipotesi di una reversione dell'emolisi (Spiro, Starlinger, Bompiani) ancora sub-judice.

L'emoglobina, comunque e ovunque liberatasi, quando la sua quantità in circolo non oltrepassi per cause patologiche speciali la soglia renale (emoglobinuria), va incontro a un processo di degradazione, per cui il ferro si distacca e si forma bilirubina o direttamente, per ossidazione (Zoja), o attraverso composti intermedi (H. Fischer). Sul luogo e le modalità di formazione del pigmento biliare varie possibilità teoriche esistono (Aschoff): forma-

zione umorale (degradazione della emoglobina fino al termine ultimo nel sangue), formazione reticolo-endoteliale, formazione epato-cellulare diretta (eritrofagocitosi ed emoglobinolisi nella cellula epatica) o indiretta (trasformazione dell'emoglobina o dei suoi derivati). Le opinioni in proposito sono divise. Nei riguardi della funzione bilirubinogenetica del fegato, già alla teoria di Minkowski e Naunyn (biligenesi intraepatica) si opponeva quella di Virchow e v. Leyden (biligenesi extraepatica); alla teoria epatocellulare si oppone quella anepatocellulare (Lubarsch), ove i termini del problema sono precisati per la distinzione netta morfologico-funzionale, nella compagine dell'organo, del sistema Kupfferiano (cellule del reticolo in posizione endoteliale: Volterra) dalle cellule parenchimatose (epatiche propriamente dette).

L'Aschoff e la sua Scuola, ascrivendo fra le funzioni del R. E. la funzione biligenetica, furono e sono i più validi sostenitori della teoria anepatocellulare. Ricerche numerosissime esistono in proposito (chimiche, sperimentali, cliniche) e depongono sia nell'uno sia nell'altro senso, spesso contraddicendosi (Zoja). Anche le esperienze di epatectomia, riprese con tecnica nuova da Mann e Magath e poi da Bickel e Makino, favorevoli alla dottrina della pigmentogenesi extraepatica, non han trovato conferma in quelle di Melchior, Rosenthal e Licht, le quali suffragano l'ipotesi di una esclusiva o prevalente pigmentogenesi intraepatica almeno nell'ittero da toluilendiamina e fenilidrazina (Perroncito). Lo Zoja, che attribuisce normalmente al R. E. una parte importante preparatoria alla funzione bilirubinogenetica della cellula epatica, in una pubblicazione recente, pure attribuendo sempre al fegato importanza essenziale nella formazione della bilirubina come « all'organo nel quale le funzioni, che gli riconosciamo proprie, si son venute fissando da più diffuse che filogeneticamente erano », ammette in condizioni patologiche, e soltanto in queste, formazione extraepatica di bilirubina, accordandosi in ciò col Micheli (origine anepatocellulare della bilirubina nelle anemie emolitiche). La bilirubina, risultante dal rapido trasformarsi del pigmento sanguigno, pervenuta alle cellule epatiche preformata, o in esse formatasi, trova nel fegato l'organo specificamente deputato alla sua secrezione, e per esso viene quindi versata in tutto o in gran parte all'esterno.

Quanto al ferro, il suo distacco dall'ematina avviene probabilmente negli elementi reticoloendoteliali e da questi principalmente viene metabolizzato (Zoja). Dice il Di Guglielmo che sull'intervento e sull'importanza degli elementi R. E. nel meccanismo del ricambio del ferro l'accordo si può considerare quasi completo. I metodi isto-chimici, con quelle limitazioni che sono inerenti, anche per i migliori, all'impossibilità di svelare tutto il ferro tissulare (Hueck, Tartakowski), han dimostrato nelle ricerche di molti AA. presenza di ferro nei vari organi e tessuti dell'economia, con varia distribuzione, con frequenza e intensità varie, in condizioni normali e patologiche, in condizioni diverse di esperimento, nell'uomo e negli animali (Wallbach). L'emosiderina (ossido di ferro, Strasser; ferro colloidale libero o lassamente unito a proteine od a sostanze lipoidi, Hueck), la quale non è affatto da considerarsi quale termine intermedio tra pigmento sanguigno e bilirubina (Zoja), rappresenta il pigmento ferrico per eccellenza, l'equiva-

lente morfologico della reazione microchimica del ferro nei tessuti (Neumann). Accanto ai depositi di emosiderina, che, vari nelle diverse circostanze, si rinvengono nelle cellule parenchimatose degli organi, prevalente appare in generale l'accumulo del pigmento negli elementi del R. E., sì che par logico affermare che in questi si iniziino i depositi stessi e soltanto quando hanno raggiunto in questi una grande intensità si estendano alle prime (Vigliani). Sono noti quadri di emosiderosi in sindromi a carattere emolitico, in malattie infettive, nei disturbi gravi della nutrizione per carenza qualitativa e quantitativa, del pari è nota quella sindrome, caratteristica per quadro istologico e per momento etio-patogenetico, che è rappresentata dall'emocromatosi.

L'introduzione enterale (Levi e Micheletti, Sacchetto) o parenterale (Sabbatani e Salvioli, Messini) di ferro (ridotto), di composti di ferro inorganici o colloidali dà luogo ad accumulo del metallo negli elementi del R. E. prevalentemente, come dimostrano le successive ricerche istochimiche. La Scuola del Sabbatini afferma che i sali ferrici e ferrosi (solfato ferroso solubile), iniettati, si trasformano nel circolo in composti colloidali (rispettivamente ossido — idrato ferrico e fosfato ferroso — Messini), i quali vengono assunti prevalentemente dagli elementi del R. E. del fegato, milza e midollo osseo, da cui scompaiono poi per un processo lentissimo di solubilizzazione; e preconizza applicazioni pratiche di questi concetti alla terapia marziale, le quali hanno già avuto realizzazione in ricerche cliniche (Polacco) e controllo in ricerche sperimentali (Lo Cascio).

Lo Starkenstein, il quale ha concezioni personali, e in gran parte contrastanti con quelle precedenti, sull'attività farmacologica del ferro a seconda della valenza (Ferro bivalente unicamente attivo), della struttura chimica dei composti, e, in rapporto a queste, sulla trasformazione nell'organismo, sulla ripartizione nel sangue e nei vari organi, ammette anch'egli, tra le varie fasi del metabolismo intermedio del metallo introdotto, un accumulo di esso entro gli elementi del R. E. del fegato (prevalentemente) e della milza (solo il Ferro trivalente), in relazione con le proprietà fisiche, di natura colloidale, di questi prodotti di trasformazione del metallo nell'organismo.

Di questa capacità ferro-pessica del R. E. applicazioni sono state fatte negli esperimenti di bloccaggio con sostanze colloidali (ossido saccarato di ferro, elettroferrol, ecc.).

Appare quindi dalle considerazioni precedenti l'importanza del R. E. nel metabolismo del ferro non solo sanguigno, ma anche di quello proveniente dall'esterno (ferro esogeno). Accanto al ferro sanguigno il ferro alimentare, che interferisce nel ricambio complesso del metallo; lo Schmidt si riferisce, per differenziare il ferro nella sua provenienza, al luogo di accumulo prevalente nell'un caso e nell'altro (nella milza il ferro sanguigno, nel fegato il ferro alimentare); ma altri non condivide pienamente tali idee (Wallbach, Starkenstein: importanza del carattere chimico del composto introdotto per quelle localizzazioni). Appunto il ferro alimentare, senza che, per quanto abbiamo detto, sia possibile una netta discriminazione, prenderebbe parte importante alla costituzione di quegli accumuli di pigmento ferrico caratteristici dell'emocromatosi (Wallbach, siderocromatosi di Michelazzi).

L'introduzione del concetto di rapporto fra R. E. e metabolismo del ferro importa una complicazione nella valutazione del ricambio intermedio del metallo.

Innanzi tutto: il criterio strettamente morfologico, che di per sè stesso ha già permesso al Volterra un'amplificazione, un'estensione quasi universale del sistema colla sua concezione del sistema reticolo-istiocitario, tende ad essere soverchiato nella definizione del R. E. dal criterio funzionale (Di Guglielmo): il Sigmund e fra noi il Bruni, coi loro concetti rispettivamente dell'« aktives Mesenchym » e del « connettivo lasso come organo unitario trofo-difensivo », allargano, fino quasi a sopprimerli, in una concezione prevalentemente funzionale, i confini del R. E. Ora, se si può ammettere che al ricambio del ferro presiedano normalmente determinati organi nell'ambito del sistema (territorio epato-splenico), la possibilità di partecipare al ricambio del metallo è generalizzata a tutti gli elementi del sistema, in quanto in quegli stati morbosi e sperimentali, in cui vi è abbondante distruzione di emazie, si osserva che tutti i costituenti del R. E. sono capaci di assumere del ferro (Favilli).

Di più: sulla base di constatazioni istochimiche (variabilità del reperto di emosiderina negli organi, e specialmente nella milza, in circostanze equivalenti di normale ed aumentata emolisi sperimentale e morbosa) il Wallbach è indotto ad ammettere che non esiste alcun diretto rapporto di dipendenza fra l'entità dell'emolisi e la quantità del pigmento ferrico accumulato; la distruzione del sangue rappresenta solo una delle condizioni di formazione del pigmento ferrico, l'altro momento, come per l'accumulo dei colori vitali, è rappresentato dall'atteggiamento funzionale della cellula, dalla sua affinità rispettivamente per i globuli rossi, il pigmento sanguigno e i suoi derivati o per il ferro, alla quale presiedono particolari « momenti costituzionali » da un lato, e stimoli diversi estrinseci dall'altro. Nell'emocromatosi, in cui non è affatto documentata una maggior distruzione di sangue, la ragione prima della deposizione del ferro negli organi deve ricercarsi, secondo il Michelazzi, in un'« alterazione costituzionale » di quel sistema cellulare cui spetta l'elaborazione del ferro. Il Naegeli a sua volta ammette che possano costituirsi abnormemente grandi depositi di ferro anche per un disturbo nel ricambio del ferro, senza rapporto colla entità della distruzione sanguigna.

È opportuno a questo punto notare che, come risulta dalle nostre e dalle ricerche di altri (studi sul bilancio del ferro), pure attraverso le variazioni che abbiamo visto subire il ricambio intermedio del metallo nell'ambito funzionale del R. E., generalmente si verifica un fenomeno di *ritenzione* del metallo stesso; il ferro, per servirci di un'espressione del Rondoni, viene tesaurizzato dall'organismo; i suoi depositi possono considerarsi, almeno per gran parte, come riserve.

Da queste attinge il ferro per la sintesi emoglobinica il globulo rosso (il nucleo dell'eritroblasto, Villa, Ferrari) o mediatamente, attraverso composti intermedi (ematogeno del Bunge, citocromi), o direttamente per la sua proprietà di formare da materiali semplici e non preformati il pigmento sanguigno (Zoja). Lo Starkenstein, mentre considera il ferro bivalente accumulato negli organi, dopo introduzione parenterale di composti inorga-

nici ferrici e ferrosi, come ferro farmacologicamente inattivo e quindi non atto ad esercitare la sua funzione catalitica nella respirazione dei tessuti (teoria di Warburg), ammette d'altro lato per questo ferro la possibilità di un'ulteriore utilizzazione come materiale per la formazione dell'emoglobina. Da questi depositi è possibile che ferro passi nel sangue nel trasferirsi da una stazione all'altra (Wallbach). Certo è che accanto al ferro emoglobinico ferro esiste nel sangue, sia sciolto nel siero, sia assorbito all'albumina, nei globuli bianchi, nello stroma dei globuli rossi ed infine adsorbito all'emoglobina (Dominici): è il ferro facilmente spostabile (leicht abstaltbar Bluteisen), « ferro di trasporto » di Barkan e Lintzel, il ferro inorganico di Starkenstein. Questo ferro, secondo il Dominici, appare aumentato (accanto all'ematinemia) nell'anemia perniciosa (ipersideremia relativa), mentre ritorna normale o al di sotto della norma col migliorare della malattia e colla sua guarigione; è aumentato costantemente nell'ittero emolitico; pure aumentato nelle epatiti e l'aumento è esaltato dall'ingestione di fegato. Notiamo, passando, che questi dati s'accordano pienamente colla constatata ritenzione del metallo nelle condizioni relative.

Da questi depositi ferro si elimina e le vie ne sono poco conosciute: secondo Lipski, Alexander, Samojloff, Chevallier (citati dal Wallbach), l'eliminazione deve avvenire a mezzo dei leucociti della corrente sanguigna, i quali si caricherebbero di ferro e lo veicolerebbero all'intestino.

Da quanto siamo venuti esponendo, in succinto, sul metabolismo del ferro consegue che fra la demolizione dei globuli rossi, la trasformazione dell'emoglobina e l'eliminazione del ferro sta, come organo preminente del ricambio intermedio di quest'ultimo, il sistema R. E.: nella vasta, varia e complessa sua capacità funzionale le variazioni del ricambio del ferro emoglobinico vengono, per così dire, assorbite, compensate e coinvolte nelle vicende della sua stessa attività. È da ritenersi che appunto queste vicende, che del resto sono mal valutabili, siano quelle che principalmente si riflettono sulla eliminazione del metallo. In un campo tanto difficile e complesso, come quello del ricambio di questo metallo e della fisiopatologia del R. E., le ipotesi debbono essere oltremodo caute, chè non sempre possono avere il controllo dei fatti (difficoltà di un'esplorazione funzionale del R. E., De Martini).

È verosimile che soltanto le grandi variazioni nel ricambio emoglobinico, che peraltro sono legate a un'abnorme attività, primitiva o secondaria, del sistema R. E., in quanto organo preminente della emocateresi, si riflettano sul termine ultimo del ricambio del ferro. Per riferirci ai risultati da noi e da altri registrati, tali grandi variazioni si riscontrano in quelle due forme morbose, in cui l'eliminazione del ferro ci apparve in un certo rapporto colla corrispondente emolisi, almeno in alcuni dei loro momenti morbosi: intendiamo i casi d'ittero emolitico e di malaria cronica recidivante; in queste malattie alterazioni profonde del R. E. sono pure documentate, primitiva nell'una, la splenomegalia emolitica costituzionale (lesa funzione emocateretica, Cesa Bianchi), secondaria nell'altra, la malaria, ma importantissima nel quadro morboso, come dimostrano le ricerche del Dionisi e di altri (Tonietti, Manai, Ruge).

Tra i due termini risultanti dalla trasformazione della molecola emoglobinica, bilirubina e ferro, le differenze ci sono apparse essenziali nei riguardi del loro ricambio: per l'una dalla formazione alla eliminazione (bilinogeno) vie dirette, rapide, esclusive; per l'altro vie tortuose, attraverso le tappe di un ricambio intermedio, che, se pure poco noto, ci appare complicato. Queste differenze, nello schematismo, certo troppo semplicistico, con cui le abbiamo rappresentate, ci danno in parte ragione del diverso rapporto dell'uno e dell'altro termine col ricambio emoglobinico.

Da ultimo ci piace mettere in relazione colla constatata ritenzione, cui va soggetto generalmente il ferro nell'organismo, le diverse indicazioni della terapia marziale nelle diverse anemie. Le proprietà terapeutiche del ferro, che non si identificano con quelle farmacologiche, prescindendo dall'identificazione che alcuno (Paderi) vuol fare dell'attività emopoietica del ferro con quella stimolante generale, quale « vettore d'ossigeno », possono ridursi a due fondamentalmente: azione ricostituente e tonica, azione emopoietica (Starkenstein). La prima può costituire motivo d'indicazione nelle forme morbose più svariate; nell'ambito della seconda dobbiamo distinguere, almeno teoricamente: un'azione emopoietica per apporto di materiale necessario alla sintesi emoglobinica, e un'azione emopoietica per stimolo esercitantesi sugli organi emopoietici. Se la seconda (azione stimolante sugli organi emopoietici) è condizione dell'attività quasi specifica della terapia marziale nella clorosi (Naegeli) e della sua, non altrettanto sicura, utilità nelle anemie secondarie, a decorso lento, a carattere ipoplastico; la prima (sostitutiva) ha per sè stessa poche e nette indicazioni: possiamo noverare le anemie post-emorragiche acute e croniche (ferro del siero diminuito, Riecker), le anemie da carenza di ferro esogeno, anemia da fame (Proletarieranämie?, Naegeli), anemie dei lattanti (particolarmente quelle del tipo coniglio, secondo la classificazione di Fontès e Thivolle).

Di contro a queste sta il vasto capitolo delle anemie emolitiche in senso lato, in cui è presente un aumento primitivo o secondario dell'emolisi (ferro del siero aumentato, Riecker), nelle quali la terapia marziale non ha alcuna indicazione, e l'esperienza clinica ne ha dato conferma. Per l'anemia perniciosa, anche in rapporto alla terapia epatica specifica, è noto che nessuna parte ha il ferro contenuto nell'organo nel determinare l'efficacia della terapia stessa, qualunque ne sia il meccanismo d'azione (Whipple e Robschheit, Cohn, Minot e Murphy, citati dal Sorge).

Per quanto si riferisce alla pratica semeiologica, crediamo, concludendo, di potere affermare — riallacciandoci a quanto espone in forma dubitativa l'Aubertin nel trattato di Roger, Widal e Teissier — che il metabolismo del ferro (e più precisamente la sua eliminazione), nonchè darci l'esatta misura della distruzione globulare, non ci può fornire, generalmente, alcuna notizia attendibile sull'andamento corrispondente del ricambio emoglobinico. Un « certo parallelismo », molto approssimativo, fra eliminazione di ferro per le feci e quantità di bilinogeno, un certo rapporto colla entità della distruzione globulare si può osservare nell'anemia emolitica costituzionale (Micheli, Dominici) e in sindromi equivalenti dal punto di vista emolitico (malaria cronica recidivante). Questo rapporto crediamo di potere interpre-

tare nell'ambito della situazione funzionale del R. E., in quanto la alterata attività di questo in tali casi si identifica coll'abnorme emocateresi.

*
* *

Al prof. Melli, che mi è stato largo di consigli nell'esecuzione di queste ricerche, porgo i miei ringraziamenti.

RIASSUNTO.

Considerando la parte che il ferro prende alla costituzione della molecola emoglobinica e, conseguentemente, la stretta relazione che è logico presumere interceda fra alcuni momenti del complesso ricambio intermedio dell'uno e dell'altra, s'è creduto opportuno istituire dosaggi comparativi del ferro e della bilina nelle feci in svariate condizioni patologiche, assumendo il dato bilina fecale (e orinaria) come « specchio dell'emolisi » (indice emolitico). I dati raccolti dimostrano non esistere in genere rapporto tra l'uno e l'altro termine di confronto; chè soltanto in casi di forte aumento dell'emolisi — quando il fenomeno da tempo sussista con carattere di cronicità e in relazione specialmente con ricorrenti brusche esacerbazioni del processo stesso (recidiva malarica, splenomegalia emolitica costituzionale) — è dato riscontrare un certo parallelismo tra eliminazione intestinale di ferro e di bilina, con modalità varianti da caso a caso. Considerazioni teoriche sul ricambio intermedio del metallo, sull'importanza nei suoi riguardi del R. E., specialmente in rapporto alle sue proprietà emolitopoietiche, sono addotte a interpretare, almeno in parte, i risultati ottenuti.

BIBLIOGRAFIA

ASCHOFF. Erg. d. inn. Med., v. 26, 1924.
ASCOLI. *La Malaria.* U. T. E. T., 1911.
AUBERTIN. In *Nouveau traité de médecine*, 1927, fasc. IX.
BOMPIANI. Arch. It. Anat. e Ist Pat., a. I, n. 2, p. 130, 1930.
BORGBJERG e LOTTRUP. Rif. in Le sang, a. IV, n. 2, p. 235, 1930.
BRUNI. *Profilassi*, anno 1929.
CARPI. Rass. Clin. Scient., a. V, n. 12, p. 583, 1927.
CECONI. *Lezioni di clin. med.* Minerva Med., 1927.
CESA BIANCHI. Rass. Clin. Scient., a. V, n. 3, p. 99, 1927.
CHANTEL. Arch. Ist. Bioch. It., vol. 2, fasc. III, pag. 457, 1930.
DE MARTINI. *Il sist. R. E Saggi di semeiol. funz.* Genova Tip. Soc., 1926.
DI GUGLIELMO. Boll. Soc. It. Biol. Sper., vol. II, fasc. VIII, 1927.
DIONISI. *Anat. Patol. della Malaria.* Ed. Ferri, Roma, 1927.
DOMINICI G. Arch. Sc. Med., vol. 53, n. 3, p. 129, 1929; n. 4, p. 193; n. 5, p. 273; n. 7, p. 390; Boll. Soc. It. Biol. Sper. vol III, fasc. VIII, pag. 1047, 1928.
EPPINGER. *Die hepato-lienalen Erkrankungen.* Berlin, Springer, 1920.
FABER a. GRAM. Arch. of Int. Med., novembre 1924.
FAVILLI. Boll. Ist. Sier. Mil., fasc. VI, dicembre 1927.
FERREIRA. C. R. Soc. Portugaise de Biol., t. XCVIII, n. 7, p. 549, 1928.
FIESSINGER, DECOURT, LAUR. Le Sang, t. V, n. 3, p. 257, 1931.
FONTES e THIVOLLE. Ibid., t. IV, n. 6, p 658, 1930.
GIORDANO e GRIVA. Arch. Sc. Med., vol LIII, n. 12, p. 784, 1929.
GREPPI. *I valori normali del ric. emoglob.* Cappelli, ed., 1926; Lo Sperimentale, a. LXXV, fasc. VI, p. 485, 1921; Policl., Sez. Med., a. 34, fasc. 5, p. 217, 1927; Rif. Med., n. 16, p. 597, 1931.

GUCCIONE. Policl., Sez. Med., vol. 33, fasc. III, p 129, 1926.
HAAM. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., B. 73, p. 83, 1930.
IRGER. Bioch. Zeitschr., B. 169, p. 417. 1926.
KEEFER, YANG a. HUANG. Arch. of Int Med., vol. 47, n. 3, p. 436, 1931.
LAUDA. Erg. d. inn. Med. u. Kindhlk., vol. 34, 1928.
LEVI P. Ospedale Magg., a. 19, n. 5, p. 281, 1931.
LEVI e MICHELETTI. Arch. Int. de Pharmacodynamie, vol. 37, fasc. 4, p. 349, 1930.
LO CASCIO G. Boll. Soc. It. Biol. Sper., vol. 5, fasc. 6, p. 819, 1930.
MANAI. Haematologica, vol. X, fasc. V, 1929.
MELLI. Riv. Clin. Med., a. 28, 1927; Policl., Sez. Med., a. 36, 1929
MESSINI. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., B. 135, H. 5/6, p. 346, 1928.
MICHELI. Relaz. al XXXV Congr. Soc. It. Med. Interna, Genova, 1929. Soc. Ed. Pozzi.
MICHELAZZI. Policl., Sez. Med., a. 38, n. 5, p. 227, 1931.
NAEGELI. *Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik*, 5 Auflage, 1931.
OCCHIONI. Minerva Med., 1-III-1923, e 15-XI-1923.
PADERI. Arch. It. Biol., t. 76, fasc. 3, p. 227, 1926.
PERRONCITO. Rass. Clin. Scient., a. V, n. 12, p. 563, 1927.
POLACCO. Policl., Sez. Prat., a. 34, fasc. 27, p. 955, 1927.
RIECKER. Arch. of Int. Med., vol. 46, n. 3, p. 458, 1930.
RONCATO. Arch. Sc. Biol., vol. VI, n. 3-4, p. 278, 1924.
RONDONI. *Biochimica*. U. T. F. T., 1928.
ROUS a. ROBERTSON. J. of exp Med., vol 25, 1917.
ROYER. C. R. Soc. Biol., t. 99, p. 1419 e 1420, 1928.
RUGE. Mediz. Welt, 29 ott. 1927.
SABBATANI e SALVIOLI. Arch. Fisiol., vol. XVI, fasc. 3-4, p. 81, 1918.
SACCHETTO. Arch. It. Biol., t. 76, fasc. I, p. 57, 1926.
SACCONAGHI. *La Clinica dell'adesione pericardica*. Ed. Pozzi, Roma.
SCHEINFINKEL. Biochem. Zeitschr., vol. 176, p. 341, 1926.
SEMENZA. Clin. Med. It., n. 3, 1931.
SIEGMUND. Beihefte z. Med. Klinik, H. I, J. 23, 1927.
SINGER. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., B. 71, H. 1/2, p. 137, 1930; Wien. Arch. f. inn. Med., B. 20, p. 59, 1930.
SORGE. Policl., Sez. Prat., a. 35, fasc. 10, p. 437, 1928.
STARKENSTEIN. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., B. 68, H. 1/4, p. 425, 1929; Klin. Woch., a. 7, n. 5, p. 217, 1928.
STARKENSTEIN u. WEDDEN. Klin. Wochenschr., 7, n. 26, p. 1220, 1928.
STARLINGER. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., B. 54, 1927.
SYLLABA et JEDLIKA. Ann. de Méd., t 27, n. 2, p. 105, 1930.
TIGERSTEDT. *Fisiologia dell'uomo*. Trad. U. T. E. T., 1926.
TONIETTI. Policl., Sez. Med., a. 35, fasc. 10, p. 572, 1928.
VIGLIANI. Arch. Sc. Med., vol. 55, fasc. 3, p. 138, 1931.
VOLTERRA. Lo Sperimentale, a. 81, n. 4, 1927.
WALLBACH. Erg. d. allg. Pathol. u. path. Anat., B. 24, p. 186, 1931.
WAUGH. Arch. of Int. Med., n. 1, p. 71, 1931.
ZOJA. *Le itterizie*. Cappelli, ed., 1923; Haematologica Recens., vol. 1, p. 25, 1930; Clinica Medica, n. 11, 1900.

I dati bibliografici degli AA. citati nel testo e non compresi nell'elenco precedente, si trovano nei lavori degli AA. sopraelencati.

II.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Pavia.
Direttore: Prof. A. Ferrata.

Filtrato glomerulare e diuretici.

Dott. Mauro Gavazzeni.

Durante alcuni studi sulla funzionalità renale, condotti in base alla teoria di Ludwig della filtrazione glomerulare e del riassorbimento tubulare, Rehberg (3,5) osservò che la creatinina introdotta nell'organismo si comporta in maniera tale da escludere che essa venga riassorbita, durante il suo passaggio attraverso i tubuli renali, dai tubuli stessi.

Ne dedusse un metodo, nel quale la concentrazione della creatinina nel sangue e nell'urina vien presa come indice della quantità di filtrato glomerulare formatosi in un dato periodo di tempo, e come indice della concentrazione di questo per effetto del riassorbimento tubulare. Con tale metodo Rehberg ottenne in soggetti normali nel corso di una diuresi moderata valori di filtrato glomerulare compresi fra 113 e 186 cmc. per minuto, con un riassorbimento tubulare pari al 97-99 % del filtrato.

I valori — per lo più concordanti — osservati da altri pochi Autori, i dettagli del metodo, e i vari argomenti che si possono portare a sostegno del metodo di Rehberg sono stati da me riportati in una precedente nota (2); in una successiva (6) è stato riferito quanto venne da Villa e da me osservato intorno al filtrato glomerulare e al suo comportamento di fronte a sostanze ormoniche. Ho ritenuto non privo di interesse l'applicare il metodo, da Rehberg proposto, allo studio della funzionalità renale in rapporto con alcune sostanze diuretiche, al fine di indagare le eventuali variazioni che le sostanze diuretiche stesse determinano sulla quantità del filtrato glomerulare e sul riassorbimento tubulare.

Nella tabella seguente sono riportati solo alcuni dei dati analitici ottenuti: la ricerca venne eseguita in più soggetti giovani e sani. Da notarsi che l'esame venne praticato su soggetti a digiuno assoluto da almeno 15 ore, il che ha portato naturalmente ad un abbassamento dei valori di filtrazione compresi fra 33,36 e 77,05 cmc. per minuto, e a notevoli variazioni individuali nella quantità del filtrato. Date queste oscillazioni ho creduto opportuno eseguire in ciascun soggetto una prova preliminare, cioè una determinazione senza somministrazione di sostanza diuretica; questa veniva data il giorno seguente nelle stesse condizioni sperimentali: i dati ottenuti in base ad un periodo di osservazione di un'ora, venivano confrontati fra loro. Le sostanze diuretiche usate furono varie e in svariata quantità: alcune vennero somministrate per os, del che bisogna tener conto, data la possibilità di variazioni nell'assorbimento delle sostanze stesse e nell'assorbimento dell'acqua, sempre somministrata in quantità scarsa. Per i diuretici mercuriali è stato necessario variare in parte la tecnica di esame e la ricerca è stata estesa anche a soggetti con affezioni patologiche, come vien riferito nelle tabelle seguenti:

TABELLA I.

Numero della prova	Condizioni sperimentali	Creatinina Urine	Creatinina Sangue	Indice di concentrazione	Urina in 60'	Urina in 1'	Filtrato glomerulare cm.³ in 1'	Liquido filtrato che viene riassorbito: cm.³ in 1'	Percentuale di riassorbimento
1	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua. Ore 9	100.0	2.54	39.3	118	1.96	77.05	75.09	97
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua + gr. 30 Urea. Ore 9	55.5	2.50	22.0	177	2.95	64.90	61.95	95
2	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 100 acqua. Ore 9	85.6	3.65	23.45	114	1.90	44.55	42.65	96
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 100 acqua + gr. 20 Urea Ore 9	78.0	3.75	20.08	124	2.06	41.36	39.30	95
3	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua. Ore 9	89.7	2.26	44.30	87	1.45	64.20	62.80	98
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua + gr. 30 Urea. Ore 9	51.20	2.19	23.37	152	2.53	60.12	57.59	95
4	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 100 acqua. Ore 9	175.0	3.20	54.68	37	0.61	33.35	32.74	99
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 100 acqua + gr. 2 Teobromina. Ore 9	174.0	3.45	50.40	40	0.66	33.26	32.80	98

TABELLA II.

Numero della prova	Condizioni sperimentali	Creatinina Urine	Creatinina Sangue	Indice di concentrazione	Urina in 60'	Urina in 1'	Filtrato glomerulare cm.³ in 1'	Liquido filtrato che viene riassorbito: cm.³ in 1'	Percentuale di riassorbimento
5	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua.								
	Ore 9	129.7	2.85	45.50	15	0.25	12.42	12.17	99
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua + 3 gr. Teobromina.								
	Ore 9	80.0	3.20	25.31	29	0.48	12.14	11 66	96
6	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua.								
	Ore 9	100.0	2.54	39.30	118	1.96	77.05	75.09	97
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua + 2 gr. Diuretina.								
	Ore 9	60.0	2.53	23.71	136	2.26	53.58	51.32	95
7	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua.								
	Ore 9	126.6	3.33	38.01	32	0.53	20.14	19.61	97
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua + 5 gr. Diuretina.								
	Ore 9	109.3	3.38	32.33	46	0.76	24.57	23.81	96
8	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua.								
	Ore 9	250.0	2.70	92 95	102	1.70	157.40	155.70	98
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua+caffeina (0.30) ipoderm.								
	Ore 9	112.0	2 60	43.07	240	4.00	172.28	168.28	96

TABELLA III.

Numero della prova	Condizioni sperimentali	Creatinina Urine	Creatinina Sangue	Indice di concentrazione	Urina in 60'	Urina in 1'	Filtrato glomerulare cm.³ in 1'	Liquido filtrato che viene riassorbito: cm.³ in 1'	Percentuale di riassorbimento
9	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua.								
	Ore 9	70.0	3.06	22.87	118	1.96	44.82	42.86	94
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua+caffeina (0.40) ipoderm.								
	Ore 9	32.1	3.63	8.84	300	5.00	44.20	39.20	88
10	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua.								
	Ore 9	157.6	2 45	64.30	37	0.61	23.79	23.18	97
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua + gr. 4 Azotato K.								
	Ore 9	31.2	3.05	10.22	156	2.60	26.57	23.97	91
11	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua.								
	Ore 9	70.0	3.06	22.87	118	1.96	44.82	42.86	94
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua + gr. 5 Azotato K.								
	Ore 9	50.0	3.70	13.51	193	3.21	43.46	40.25	92
12	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua.								
	Ore 9	85.6	3.65	23.45	114	1.90	44.55	42.65	96
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua + gr. 4 Acetato K.								
	Ore 9	49.0	4.02	12.26	322	5.36	65 17	59.81	92

TABELLA IV.

Numero della prova	Condizioni sperimentali	Creatinina Urine	Creatinina Sangue	Indice di concentrazione	Urina in 60′	Urina in 1′	Filtrato glomerulare $cm.^3$ in 1′	Liquido filtrato che viene riassorbito: $cm.^3$ in 1′	Percentuale di riassorbimento
13	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 100 acqua.								
	Ore 9	175.0	3.20	54.68	37	0.61	33.35	32.74	99
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 100 acqua + gr. 5 Acetato K.								
	Ore 9	87.5	3.25	26.92	408	2.68	72.14	69.46	96
14	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua.								
	Ore 9	94.0	3.33	3.33	188	3.13	104.22	100.89	97
	Ore 7. Iniez. endovenosa Novasurol.								
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua.								
	Ore 9	47.5	3.40	13 97	321	5.35	64 73	59 38	91
15	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua.								
	Ore 9	140	3.11	45.00	51	0.85	38.25	37.40	97
	Ore 7. Iniez. endovenosa Novasurol.								
	Ore 8. 1 gr. Creatinina in 200 acqua.								
	Ore 9	32.40	3.18	10 19	188	3.16	32.20	29.04	90
	Ore 10	43.20	2.40	18.00	211	3.68	43.20	40.80	94

TABELLA V.

Numero della prova		Creatinina Urine	Creatinina Sangue	Indice di concentrazione	Urina in 60′	Urina in 1′	Filtrato glomerulare cm.³ in 1′	Liquido filtrato che viene riassorbito: cm.³ in 1′	Percentuale di riassorbimento
16	Ascite ed edemi da scompenso cardiaco. Ore 9. Iniez. intramuscolare Salirgan. Ore 15. 1 gr. Creatinina in 100 acqua. Ore 16	35.7	2.89	12.35	342	5 70	70.39	64.69	92
17	Ascite ed edemi da scompenso cardiaco. Ore 9. Iniez. intramuscolare Novasurol. Ore 14. 1 gr. Creatinina in 100 acqua. Ore 15	12.34	2.24	5.50	312	5.20	28.60	23.40	82
18	Ascite da cirrosi epatica. Ore 9. Iniez. intramuscolare Novasurol. Ore 17. 1 gr. Creatinina in 100 acqua. Ore 18	71 4	3.76	18.9	136	2.26	42.71	40.45	94

Dall'osservazione dei dati riportati e di altri consimili, per lo più concordanti ed omessi per brevità, si può dedurre innanzitutto ed in linea generica che è possibile il rilievo di una variazione, talora ben netta, della funzionalità renale nei suoi due precipui fatti di funzionalità: filtrazione, riassorbimento, spesso parziale, per lo più simultanea, senza che ad essa si accompagni una variazione marcata della quantità di urina eliminata.

Passando ad una più minuta disamina dei dati analitici riportati e chiamando, secondo il linguaggio di Cushny (1) diuresi tubulare quella da mancante o difettoso riassorbimento da parte dei tubuli, diuresi da diluizione quella dipendente da aumentata filtrazione vien dato di osservare che l'*urea* (Tab. 1ª, n. 1, 2, 3) determina una diminuzione più o meno netta della quantità di filtrato e un aumento della quantità di urina eliminata, per una di-

minuita attività di riassorbimento da parte dei tubuli: infatti in tutti e tre le prove si è avuto una caduta del riassorbimento da 98 %-97 % a 95 %. Questo spiega l'aumento della quantità di urina eliminata, la quale è salita notevolmente specialmente nella prova n. 3 (da cmc. 87 a cmc. 152).

In tutte e tre le prove la quantità di sostanza diuretica è stata abbastanza grande (gr. 20-30) e tale da far risentire la propria azione nello spazio di un'ora. In un'altra prova, in cui venne somministrata alla dose di gr. 10 non si è avuta alcuna variazione della quantità di urina eliminata, e la diminuzione della quantità del filtrato — quale si è sempre avuta, in misura variabile (da 77,05 a 64,90 nella prova n. 3) — è stata compensata dal diminuito riassorbimento.

Dal complesso di queste prove si può desumere che l'urea, somministrata a dose adatta per os, agisce determinando un abbassamento della filtrazione e una diminuzione del riassorbimento, tale da portare ad un'aumentata eliminazione di urina. La diuresi da urea è cioè una diuresi tubulare.

La *teobromina* (Tab. 1ª, n. 4) somministrata per os nella quantità di 2 gr. ha dato una lievissima modificazione della quantità di urina eliminata, nel senso di un aumento (da cmc. 37 a cmc. 40); la quantità del filtrato glomerulare è rimasta immutata e il potere di riassorbimento dei tubuli ha presentato una lieve diminuzione (da 99 % a 98 %). In un'altra prova (Tab. 2ª, n. 5) con una dose di 3 gr. si è avuto un aumento ben più marcato della quantità di urina eliminata, che da cmc. 15 è passata a cmc. 29. Anche qui si osservano valori di filtrazione vicinissimi fra loro, mentre si ha una forte diminuzione del potere di riassorbimento, che è passato da 99 % a 96 %.

Anche per la teobromina si può parlare di diuresi tubulare, cioè di aumentata eliminazione dell'urina per diminuito riassorbimento.

La *diuretina* (Tab. 2ª, n. 6) alla dose di 2 gr. per os, ha scarsamente aumentato la diuresi che da cmc. 118 è passata a cmc. 136, e questo è probabilmente dovuto alla caduta della filtrazione (da 77,05 a 53,58): l'azione diuretica è stata quindi scarsa e si è mantenuta inquantochè il potere di riassorbimento dei tubuli è diminuito da 97 % a 95 %. In un'altra prova (Tab. 2ª, n. 7) con una dose di 5 gr. somministrati per os, l'effetto diuretico è stato pure piuttosto scarso — da cmc. 32 a cmc. 36 — e pur essendo aumentata la quantità di filtrato da cmc. 19,61 a cmc. 23,81, il riassorbimento tubulare si è abbassato da 97 % a 96 %, cioè in misura minore in confronto della precedente prova.

Anche per la diuretina però quello che prevale è il diminuito riassorbimento e quindi si può concludere per una azione diuretica della sostanza che si estrinseca con le modalità di una diuresi tubulare.

La *caffeina* (Tab. 2ª, n. 8) somministrata per via ipodermica alla dose di gr. 0,30 ha determinato un forte aumento della diuresi, che è salita da cmc. 102 a cmc. 240 con duplice meccanismo e cioè aumento, non molto marcato, della filtrazione (da cmc. 157,40 a cmc. 172,28) e diminuzione del riassorbimento, che è passato dal 98 % al 96 %. Al contrario in un'altra prova (Tab. 3ª, n. 9) con una dose più alta (gr. 0,40) somministrata per via ipodermica, il potere di filtrazione, anzichè aumentare si è abbassato, in misura scarsissima per altro — da cmc. 44,82 a cmc. 44,20 —; l'effetto diuretico si è esplicato con un

diminuito riassorbimento, che da un valore già notevolmente basso — 94 % — è sceso a 88 %.

Si può concludere per una azione diuretica della caffeina da prevalente diminuito riassorbimento tubulare.

L'*azotato di potassio* (Tab. 3ª, n. 10) somministrato per os alla dose di 4 gr. ha fortemente agito sulla quantità di urina eliminata, innalzandola da cmc. 37 a cmc. 156. Tale aumento è in scarsa misura legato ad un innalzamento della filtrazione (da cmc. 23,79 a cmc. 26,57), ma per la massima parte è imputabile alla ridotta funzionalità tubulare, che ha portato il riassorbimento dal 97 % al 91 %. La dose di 5 gr. della stessa sostanza ha pure innalzato la quantità di urina eliminata attraverso una diminuzione del potere di riassorbimento (da 94 % a 92 %), mentre la quantità di filtrato è lievemente diminuita. Nel complesso si può concludere che per l'azotato di potassio l'azione diuretica si esplica con una prevalente azione di inibizione del riassorbimento.

L'*acetato di potassio* (Tab. 3ª, n. 12) agisce, somministrato per os alla dose di 4 gr., aumentando la eliminazione di urina (da cmc. 114 a cmc. 322) con duplice meccanesimo: aumento della filtrazione (da cmc. 44,55 a cmc. 65,17 di filtrato) e diminuzione del riassorbimento (dal 96 % al 92 %).

Una seconda prova (Tab. 4ª, n. 13) con 5 gr. di sostanza per os ha portato a forte aumento della filtrazione (da cmc. 33,35 a cmc. 72,14) con inibizione del riassorbimento da (99 % a 96 %). In altre prove con quantità minori di sostanza si sono avute le medesime modificazioni, però con scarso aumento della filtrazione e con prevalente inibizione del riassorbimento, tanto da poter concludere che nell'azione dell'acetato di potassio prevale l'inibito riassorbimento tubulare: la diuresi è prevalentemente tubulare.

I *diuretici mercuriali* (Novasurol, Salirgan, ecc.) agiscono inibendo il riassorbimento tubulare: accanto al diminuito riassorbimento determinano una inibizione della filtrazione. Nella prova n. 14 (Tab. 4ª) si è avuto in seguito ad iniezione endovenosa di Novasurol (gr. 0,10 = gr. 0,0339 di Hg.) nella seconda ora di azione del farmaco una eliminazione di urina di cmc. 321 mentre nella prova preliminare nelle stesse condizioni, ma senza farmaco, si erano ottenuti cmc. 188; la quantità di filtrato glomerulare da cmc. 104,22 si è abbassata a cmc. 64,73; il potere di riassorbimento si è ridotto notevolmente scendendo dal 97 % al 91 %. Come vien dato di osservare nella prova n. 15 (Tab. 4ª) l'azione del farmaco (Salirgan cmc. 1 soluzione al 10 % di $C_{15}H_{18}O_7NHgNa$) si svolge, con le stesse modalità: inibizione della filtrazione prima notevole (cmc. 32,20), poi tale da superare (cmc. 43,20) i valori ottenuti in prova preliminare senza farmaco (cmc. 38,25); diminuzione del riassorbimento molto netta dapprima (90 % nella seconda ora di azione del diuretico), sempre notevole più tardi (94 % nella terza ora di azione). Lentamente poi il riassorbimento risale verso valori normali. Il fatto della diminuita filtrazione spiega perchè con valori di riassorbimento tanto scarsi (91 % nella prova n. 14) si ottengono quantità di urina relativamente non eccessive (nel caso in parola cmc. 321 contro cmc. 188 nelle medesime condizioni sperimentali, senza farmaco). In casi patologici quali ascite da scompenso cardiaco e da cirrosi epatica (Tab. 5ª, n. 16, 17, 18) si possono avere nell'ora di massima azione del farmaco valori di riassorbimento ancora più bassi che nel normale

(nella prova n. 17 riassorbimento dell'82 %): in questi casi non si può dire di quanto sia ridotto il potere di riassorbimento tubulare e di quanto sia abbassata la filtrazione, non essendo noto il loro comportamento senza l'effetto del diuretico. Ad ogni modo le cifre sono assai basse e tali da far presumere che anche nei casi patologici, come nel soggetto sano, l'effetto dei diuretici mercuriali è legato ad una inibizione del potere di riassorbimento dei tubuli renali.

* * *

Dal complesso di queste osservazioni si può rilevare che tutte le sostanze ad azione diuretica prese in esame hanno esplicato il loro effetto determinando in prevalenza una inibizione del potere di riassorbimento dell'acqua durante il suo passaggio attraverso i tubuli renali: ben spesso però ad essa si è accompagnata una modificazione nella quantità di liquido filtrato attraverso i glomeruli nel senso talora di un aumento, talora di una diminuzione.

Questo è quanto vien dato di ottenere coll'applicazione del metodo di Rehberg allo studio della funzione renale, metodo non scevro però di possibili obbiezioni, e non ancora universalmente accettato. Ad ogni modo — sempre che la creatinina non venga riassorbita dai tubuli renali e che i calcoli di Rehberg siano esatti — dalle surriportate ricerche si possono dedurre le seguenti conclusioni.

CONCLUSIONI.

Il filtrato glomerulare di fronte a svariate sostanze diuretiche (Urea, Teobromina, Diuretina, Caffeina, Azotato di Potassio, Acetato di Potassio e Diuretici mercuriali) può restare immodificato, può aumentare o diminuire, sempre però in misura limitata. Tali sostanze diuretiche modificano sempre il potere di riassorbimento dei tubuli, e sempre nel senso di una più o meno intensa diminuzione.

La diuresi da Urea, Teobromina, Diuretina, Caffeina, Azotato di Potassio, Acetato di Potassio, e da Diuretici mercuriali (Novasurol, Salirgan) è da ritenersi come una diuresi prevalentemente tubulare.

RIASSUNTO.

L'A. applicando il metodo di Rehberg allo studio della funzione renale di fronte a sostanze diuretiche ha osservato che la diuresi da Urea, Teobromina, Diuretina, Caffeina, Azotato e Acetato di Potassio, Diuretici mercuriali (Novasurol, Salirgan) è una diuresi prevalentemente tubulare, cioè da diminuito riassorbimento dell'acqua da parte dei tubuli renali.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Cushni A. *Die Absonderung des Harnes.* Jena, 1926.
(2) Gavazzeni M. Boll. Soc Med. Chir. Pavia, 1931, 671
(3) Holten C. e Rehberg P. B. Acta Med. Scand., Suppl. 26, 1926, 284.
(4) Holten C. e Rehberg P. B. Acta Med. Scand., vol. 74, 1931, fasc. 5 e 6.
(5) Rehberg P. B. Bioch. Journ, 20, 1926, 447.
(6) Villa L. e Gavazzeni M Policlinico, Sez. Med., 1932.

III.

POLICLINICO UMBERTO I in ROMA - IV PADIGLIONE, diretto dal prof. MILANI.

Influenza dei fattori emodinamici sulla pressione cefalo-rachidea

per il dott. MARIO TRIPODI, aiuto.

Il comportamento della pressione del liquido cefalo-rachideo, all'infuori degli stati patologici che colpiscono direttamente il nevrasse e i suoi involucri meningei, ha in questi ultimi tempi richiamato l'attenzione di numerosi osservatori e indirizzato sopratutto le ricerche verso un tentativo di spiegazione fisiopatogenetica di quegli stati di ipo- di ipertensione endorachidea che si accompagnano ai disturbi del circolo sanguigno.

R. Leriche, in un suo recente studio sull'ipotensione del L. C. R. nei traumatismi del cranio, ritiene di dover attribuire l'ipotensione primitiva del L. C. R. (a parte quella secondaria in relazione alla perdita di liquido attraverso la linea di frattura) ad una brusca contrazione dei vasi del cervello e più specialmente dei plessi coroidei, in conseguenza della scossa brutale che colpisce violentemente alla base del cranio i vasomotori delle carotidi e delle vertebrali.

A questo spasmo delle arterie cerebrali succederebbe, in un secondo periodo, una vasodilatazione attiva, ciò che darebbe ragione dell'ipertensione del L. C. R. abitualmente riscontrabile nei traumatizzati del cranio.

Questa opinione del Leriche, che è basata su dati in gran parte teorici, è in accordo con quella generalmente ammessa, per cui la pressione del L. C. R. seguirebbe il variare della pressione arteriosa.

Nei traumatizzati del cranio, studiati dal Leriche, non è però fatta menzione della pressione arteriosa antecedente e consecutiva al trauma cranico. È verosimile tuttavia che, per lo stato di choch, la pressione arteriosa, anche in quei casi in cui si mantenne elevata, dovette essere inferiore a quella antecedente al trauma cranico.

Che la pressione rachidea possa risentire delle variazioni brusche della pressione sanguigna lo dimostrano inoltre le esperienze di Arnault, Tzanck e Renault i quali, mediante un salasso di 100 cc. di sangue nei cani, ottenevano un abbassamento della pressione rachidea di 4-5 cm. di acqua. La trasfusione di una medesima quantità di sangue riconduceva la pressione C. R. alla sua cifra iniziale. Un salasso di 200 cc. praticato nell'uomo, dava loro pressochè identici risultati.

In Clinica d'altra parte è di facile constatazione la caduta brusca della pressione rachidea unitamente a quella arteriosa nel corso di quegli stati patologici che si accompagnano a rapida disidratazione dell'organismo per forti perdite di sangue o per vomiti e diarree profuse.

Queste modificazioni brusche della pressione arteriosa sono tuttavia rare in Clinica umana, in confronto degli innumerevoli casi in cui la pressione sanguigna varia lentamente. Anche in questi casi la pressione del L.C.R. sembra che risenta quasi costantemente dell'influenza della pressione sanguigna.

H. Claude, in ammalati affetti da arteriosclerosi e da accidenti di uremia nervosa, ha constatato un rapporto costante tra la pressione artero-venosa e cefalo-rachidea man mano che gli infermi si avviano verso l'asistolia terminale.

	P. A.	P. V.	P. L. C. R.
1°	24-14	12	70
2°	20-12	13	45
3°	10-12	»	13

Dall'osservazione di altri AA. (Dumas e Condamine), che hanno studiato i rapporti che esistono tra la tensione del liquido cefalo-rachideo e la tensione sistolica e diastolica negli ipertesi e ipotesi, si deduce inoltre che negli stati di ipertensione ben tollerati esiste un rapporto ben netto tra l'elevazione della tensione arteriosa e quella del liquido cefalo-rachideo. Per le tensioni arteriose di 22 a 27, le tensioni intraspinali varierebbero da 21 a 25.

Nei casi di ipertensione mal tollerati, con cefalea, vertigini, crisi epilettiformi, esiste invece una differenza tensionale tra la pressione arteriosa e la pressione cefalo-rachidea. Nei casi in cui la P. C. R. è elevata, la P. A. essendola pure, non si verificano accidenti.

Al contrario, in certi casi in cui la P. A. era bassa, una tensione relativamente poco marcata della P. C. R. ha dato luogo a delle crisi epilettiformi. Nei casi di ipotensione arteriosa con ipotensione del L. C. R. non sono stati notati accidenti di natura nervosa che allorquando esisteva una ipertensione relativa del L. C. R.

Osservazioni analoghe, di cui per brevità non riportiamo i dettagli, tendono a far ammettere che alla ipertensione arteriosa coesista quasi sempre ipertensione rachidea e che ogni volta che ciò non si verifica si determina nell'organismo un certo disquilibrio che si traduce nei malati con cefalea, dispnea ed altre turbe di natura nervosa.

Mestrezat, nella sua tesi rimasta classica, ammette che allo stato normale esiste un certo parallelismo tra pressione cefalo-rachidea e pressione arteriosa, e che la mancanza di questo parallelismo debba far pensare a un fattore morboso che modifichi sia la pressione sanguigna sia la pressione rachidea. Egli stabilisce tra le due pressioni un rapporto, ammettendo che nella maggior parte dei casi la pressione arteriosa di un individuo normale sia venti volte superiore alla sua pressione rachidea.

Il parallelismo tra pressione arteriosa e pressione rachidea è tuttavia negato da Oppenheimer. Questo autore, studiando comparativamente la pressione rachidea, la pressione sanguigna e la tensione oculare, ha constatato in effetto che in certi casi non si osserva che la sola elevazione della pressione arteriosa, della pressione oculare o della pressione del L. C. R.

Negli addisoniani, d'altra parte, la pressione del L. C. R .è sovente normale e in qualche caso (H. Claud, René, Porak) è stata trovata più elevata della norma.

Le esperienze degli AA. americani Weed e Mc. Kibben, nelle quali sembra trovi un appoggio l'applicazione terapeutica di soluzioni ipotoniche sperimentata con successo dal Leriche nei traumatizzati del cranio, stanno anch'esse contro il supposto parallelismo tra pressione rachidea e pressione arteriosa. Questi AA. iniettando nei gatti per via endovenosa soluzioni saline diverse, hanno osservato che l'iniezione di 100 cc. di soluzione fisiologica non produce che un aumento leggero e transitorio della pressione rachidea; che l'iniezione di una stessa quantità di acqua distillata produce un aumento considerevole della pressione rachidea, che persiste oltre un'ora dopo l'iniezione; che l'iniezione di soluzioni ipertoniche produce al contrario un abbassamento della pressione rachidea, che è enorme e durevole. L'azione ipotensiva non è speciale al ClNa, poichè si può produrre con soluzioni ipertoniche di bicarbonato di sodio, di solfato di sodio e di glucosio. Foley e Putnam, ripetendo le esperienze di Weed e Mc. Kibben, poterono ottenere gli stessi effetti sulla pressione cefalo-rachidea somministrando le soluzioni ipertoniche e ipotoniche per via orale o rettale.

Dal complesso di queste esperienze risultava altresì che le modificazioni della pressione cefalo-rachidea erano indipendenti dalle modificazioni della pressione sanguigna,, mentre apparivano piuttosto in rapporto a modificazioni del volume del cervello, chiaramente riconoscibili da una finestra praticata nella volta cranica degli animali in esperimento, e verosimilmente dovuti a fenomeni di osmosi.

Che la pressione rachidea non sia in tutti i casi funzione della pressione sanguigna, è dimostrato inoltre dall'azione elettiva esercitata da alcune sostanze sulla pressione del L. C. R. È nota infatti l'azione ipertensiva che ha l'estratto del lobo posteriore d'ipofisi (Cushing e Weed) e quello dell'estratto glicerico dei plessi coroidei (Dixon e Halliburton) sulla pressione del liquido cefalo-rachideo, senza che si verifichi alterazione contemporanea della tensione arteriosa. Anche l'allyl-teobromina e la pilocarpina sembra che agiscano sulla pressione del L. C. R. indipendentemente da ogni variazione della pressione sanguigna.

Dato questi fatti contradittori, in parte tratti dall'osservazione clinica in parte dall'esperimento, abbiamo creduto utile accertarci se la pressione del L. C. R. nello scompenso cardiaco e nelle ipertensioni compensate, fosse in tutti i casi sotto l'esclusiva dipendenza di fattori emodinamici o se fattori di altro ordine, specialmente secretori, intervenissero a modificare il parallelismo tra pressione sanguigna e pressione rachidea.

Abbiamo pertanto, in un certo numero di cardiaci in istato di scompenso, studiato il comportarsi della pressione del liquido cefalo-rachideo in rapporto alla pressione arteriosa e alla pressione venosa.

Per la tecnica ci siamo serviti dell'apparecchio di Claude operando, per la determinazione della pressione rachidea, con gli accorgimenti suggeriti da Tzanck e tenendo l'infermo in posizione orizzontale.

Nello specchietto che segue è riportata la media dei casi studiati:

Malattia	P. A.	P. V.	P. C. R.
1) Endocardite reumatica. Stenosi e insuff. mitralica. Scompenso.	125-90	25	35
2) Endocardite reumatica. Insuff. aortica. Scompenso.	200-70	36	38
3) Endocardite reumatica. Insufficienza aortica. Scompenso lieve.	170-70	18	18
4) Stenosi e insuff. mitralica. Aritmia completa. Scompenso.	165-85	28	46
5) Endo-pericardite reumatica. Scompenso.	115-70	32	40
6) Stenosi e insuff. mitralica. Scompenso lieve.	160-80	20	21
7) Insuff. aortica. Scompenso grave.	200-80	36	38
8) Aortite luetica. Ipertensione.	210-115	16	28
9) Diabete. Ipertensione.	205-105	15	30
10) Arterio- e cardio-sclerosi.	280-130	26	13
11) Arterio-sclerosi. Ipertensione.	190-100	18	14
12) Nefrite cronica. Scompenso di cuore.	200-105	28	40
13) Nefrite cronica.	190-105	18	22
14) Lues. Aneurisma porz. ascendente dell'aorta.	150-60	43 (br. D.)	28
15) Lues. Aneurisma dell'arco aortico.	170-80	41 (br. S.)	22
16) Tubercolosi polm. cronica.	110-60	11	16
17) Malaria cronica. Anemia secondaria.	100-60	11	14

Le conclusioni che possiamo trarre sono le seguenti:

1) Nelle ipertensioni compensate si ha generalmente, come allo stato normale, un netto parallelismo tra pressione rachidea e pressione arteriosa; la mancanza di questo parallelismo, quando esso esiste, è verosimilmente dovuta, come vedremo, alla concomitante arterio-sclerosi dei capillari cerebrali e alla sclerosi dei plessi coroidei.

2) La P. A. nei cardiaci scompensati non sembra influenzare la P. C. R.; questa s'innalza di solito parallelamente alla pressione venosa, superandone generalmente i valori, ad eccezione di quei casi in cui l'elevarsi della P. V. sia conseguenza soltanto di un ostacolo meccanico allo svuotamento dei vasi venosi nelle cavità destre del cuore (aneurismi, tumori, mediastiniti, ecc.).

3) Allo stadio ultimo dello scompenso, col cadere della pressione artero-venosa, la P. C. R. cade anche al disotto dei valori normali.

*
* *

Data la nessuna influenza della pressione arteriosa sulla pressione del liquido cefalo-rachideo nei cardiaci scompensati, era necessario accertarsi se in mancanza di un ostacolo al deflusso venoso, la pressione rachidea risentisse delle variazioni della P. A.

Abbiamo perciò in un certo numero di ipertesi, in perfetto compenso, misurata la P. R. In molti la P. R. era più alta del normale e in rapporto con le cifre della P. A. In un discreto numero di casi la P. R. è risultata invece normale o leggermente più bassa della norma. Le pressioni più basse le abbiamo registrate negli ipertesi arterio-sclerotici e con lesioni renali non complicate da scompenso cardiaco. In questi ammalati figuravano nell'anamnesi frequenti cefalee, perdite transitorie della coscienza, fenomeni afasici, ecc. L'insonnia era loro abituale e frequenti gli stati di agitazione psichica e motoria. La pressione rachidea bassa rilevata in questi infermi trova probabilmente spiegazione in quanto constatava il Villaret a proposito della pressione venosa in alcuni infermi arterio-sclerotici. Negli arterio-sclerotici, secondo questo Autore, la T. V. è spesso abbassata in contrasto con la pressione arteriosa normale o aumentata, e ciò in conseguenza dell'indebolimento della vis a tergo. a causa della sclerosi dei capillari arteriosi. Influenza analoga avrebbe sulla pressione del L. C. R. la sclerosi dei capillari cerebrali e dei plessi coroidei.

La fisiologia del L. C. R. viene del resto in appoggio di questi dati di fatto patologici.

Si ammette dai fisiologi che il L. C. R. rappresenti la linfa dei centri alla quale si aggiungono le particolari secrezioni dei plessi coroidei, dell'ependima dei ventricoli cerebrali e del canale centrale del midollo. Il liquido così formato si dirigerebbe dal midollo verso l'alto per confondersi, a livello del mielencefalo, con il liquor proveniente dai ventricoli e versarsi, attraverso i forami coroidei, negli spazi intraaracnoidei dove giunge peraltro la linfa dei centri che segue la via dei linfatici perivascolari. I movimenti del liquor sono regolati sopratutto dalle variazioni di volume dell'encefalo, conseguenza degli impulsi cardiaci e degli atti respiratori e dalla propulsione della linfa degli spazi linfatici perivascolari per il variare della pressione e del volume dei vasi. Il liquor defluisce poi, versandosi nel sistema linfatico dell'organismo, attraverso le guaine dei nervi encefalici e midollari e attraverso le lacune della dura madre.

Tra le varie pressioni -- arteriosa, capillare, rachidea, venosa, linfatica — esiste allo stato normale un rapporto costante, che può essere espresso dalle seguenti cifre calcolate in mm. di acqua: P. A. 2000; P. capillare 650; P. R. 120; P. V. 80; P. linfatica 20.

Il rapporto esistente tra P. R. e P. A., nei soggetti normali, dimostrata da molte osservazioni (Grippon, Ravaut, Parisot), suole ancora conservarsi costante quando la pressione arteriosa si eleva oltre i limiti fisiologici. Poichè l'equilibrio tra le due pressioni è condizione indispensabile per la funzionalità e l'integrità dei centri nervosi, i quali verrebbero continuamente

ad esser minacciati da una rottura vascolare qualora la pressione arteriosa fosse la sola ad elevarsi. I fenomeni nervosi da molti AA. osservati nelle ipotensioni relative del L. C. R., non debbono, secondo noi, porsi tuttavia in relazione al fatto meccanico in sè stesso, vale a dire all'alterato rapporto tra le due pressioni arteriosa e rachidea, ma bensì all'arteriosclerosi dei capillari cerebrali e alla supposta sclerosi dei plessi coroidei che sono alla base del disquilibrio pressorio suddetto. Gli aumenti bruschi della pressione arteriosa, a lume arterioso ancora sufficientemente pervio ma con pareti già irrigidite dal processo arterio-sclerotico o infiammatorio (lues), sono quelli che non comportando un rapido e proporzionato aumento della pressione rachidea, determinano facilmente emorragie cerebrali.

Ben diverso è il meccanismo degli aumenti della pressione del L. C. R. nel corso dello scompenso cardiaco. In questo caso è la pressione venosa che regola la pressione del liquor ostacolandone da una parte il deflusso attraverso la lacuna della dura madre e dei seni venosi, e dall'altra influenzandolo direttamente attraverso l'ingorgo dei manicotti vascolari che circondano la cavità del nevrasse.

Se le due pressioni, arteriosa e venosa, sono ugualmente elevate — ciò che è raro nello scompenso inoltrato — i due effetti si sommano e le pressioni rachidee raggiungono in questi casi i valori più elevati.

Gli effetti dinamici di questa abnorme pressione rachidea negli scompensati debbono necessariamente tradursi con una ischemia dei centri nervosi, per collasso arterioso, quando la gettata sistolica, per il progrediente dilatarsi delle cavità cardiache, diminuisca contemporaneamente e si renda insufficiente a controbilanciare la pressione esercitata dal liquir sui vasi sanguigni.

L'insonnia, l'agitazione psico-motoria, il delirio — fenomeni di constatazione comune nello scompenso cardiaco che decorra acutamente — sono probabilmente in rapporto con questa ischemia dei centri nervosi. Infatti, la sottrazione di una certa quantità di liquor è seguita negli scompensati da una sedazione temporanea della cefalea e degli altri disturbi nervosi.

Influenza analoga non abbiamo invece constatato sulla cefalea di quegli ipertesi arterio-sclerotici nei quali la pressione del L. C. R. non aveva proporzionalmente seguito l'elevarsi della pressione arteriosa.

Passando ora a considerare i rapporti esistenti tra P. R. e ipotensione arteriosa, vediamo che nell'Addison, contrariamente a ciò che si verifica nelle diminuzioni brusche della massa sanguigna, la pressione rachidea non segue generalmente l'abbassarsi della pressione arteriosa; ciò deve ricercarsi probabilmente nel fatto che la pressione rachidea risente solo degli abbassamenti bruschi della pressione arteriosa. Dalla nostra esperienza ci risulta infatti che nelle malattie a decorso lungamente cronico, come la tubercolosi, le anemie primitive o secondarie (per cancro, malaria, ecc.) o negli ipotesi costituzionali la pressione rachidea, lungi dall'essere abbassata, corrispondentemente alla pressione arteriosa, è spesso normale e talvolta superiore alla norma. Ciò si deve probabilmente ad una specie di adattamento funzionale degli organi secretori (ependima, plessi coroidei) di fronte alla graduale e permanente alterazione del circolo sanguigno.

Data l'azione fisica protettrice che ha il liquido cefalo-rachideo su gli organi nervosi sopratutto a mezzo delle note cisterne, non può sorprendere se nell'ipotensione, il L. C. R. tenda a mantenere, per un meccanismo di regolazione non troppo ben chiarito, la sua pressione normale.

*
* *

Recentemente alcuni AA. (Arnault, Tzank e Renault), in uno studio sull'ipertensione del liquido cefalo-rachideo ed a proposito dell'azione ipotensiva del salasso sulla pressione rachidea, stabilivano un parallelismo tra la tensione del L. C. R. e il volume della massa sanguigna. Ma le esperienze di Wollheim e Brandt, citate da questi Autori, depongono contro la tesi da loro sostenuta. Wollheim e Brandt (Clinica di Kraus), allo scopo di ottenere negli ipertesi una diminuzione della pressione arteriosa, iniettavano endovena delle soluzioni ipotoniche, determinando, col metodo del rosso Tryfan (secondo Seyderhelm) il volume della massa sanguigna prima e dopo l'iniezione. All'iniezione di 10 cc. di H_2O distillata seguiva nelle seguenti due ore, contemporaneamente all'abbassarsi della pressione arteriosa, una diminuzione notevole (fino al 20 %-40 %) della massa sanguigna. Identico effetto ottenevano con l'iniezione di 10 cc. di glucosio isotonico o ipertonico o con soluzioni di Cl Na al 90 %, mentre nessun effetto seguiva alle iniezioni di soluzioni di Cl Na, al 5 % di Normosal. Deducevano da questo — dato anche l'assenza di emolisi intravitale — che l'effetto ottenuto doveva attribuirsi non alle sostanze disciolte ma all'acqua distillata, per le modificazioni da essa apportate nel ricambio degli endoteli dei capillari sanguigni.

Abbiamo visto come dalle esperienze di Weed e Mc. Kibben risulti che all'iniezione di H_2O distillata segua nei cani, allo stato fisiologico, un innalzamento rapido e considerevole della pressione rachidea.

Su di un certo numero di cardiaci scompensati abbiamo pertanto ripetuto le esperienze di Weed e Mc. Kibben, misurando contemporaneamente la pressione venosa e la pressione arteriosa. Nel mentre che abbiamo constatato dietro iniez. di 40 cc. di H_2O distillata un'elevazione rapida e considerevole (fino a 10 cm. d'acqua) della pressione rachidea e una diminuzione molto lieve della pressione arteriosa, non abbiamo ottenuto alcuna variazione nella pressione venosa.

Le iniezioni di soluzioni glucosate al 40 % sono rimaste senza effetto sulle pressioni rachidee.

Appare chiaro, dal complesso di queste esperienze, che l'aumento della pressione rachidea che segue alle iniezioni di piccole dosi di acqua distillata, non può essere messa in rapporto nè con l'aumento della massa sanguigna, dato l'opposto comportamento rispetto alle stesse sostanze iniettate, nè con l'aumento della pressione venosa superficiale.

Bisogna allora ammettere che l'acqua distillata modificando il ricambio degli endotelii dei capillari aumenti anche, per alterazione dell'osmosi, l'idrofilia dei tessuti. Ne seguirebbe un edema cerebrale — reso del resto evidente dall'aumento del volume del cervello, come dalle esperienze di Weed e Mc. Kibben — donde l'ulteriore elevarsi della pressione rachidea.

È possibile tuttavia che la pressione rachidea risenta delle variazioni della massa sanguigna, a condizione che le soluzioni ipo od ipertoniche siano iniettate in grande quantità e rapidamente. In questo caso la qualità delle soluzioni non ha importanza, poichè l'azione secondaria dell'acqua sul ricambio dell'endotelio dei capillari è annullata dalla rapidità delle modificazioni della massa sanguigna.

Resta di fatto, da quanto abbiamo detto, che la misurazione della pressione rachidea non può in Clinica servire da indice utile per la valutazione della massa sanguigna. La pressione rachidea negli scompensati è solo in rapporto alla pressione venosa profonda, che è a sua volta indipendente dalle variazioni della massa sanguigna.

*
* *

Concludendo, a parte le eventuali alterazioni pressorie del L. C. R. per azione concomitante di cause locali, le ipo e le ipertensioni del L. C. R. nelle malattie del circolo sanguigno, sono principalmente in rapporto a fattori emodinamici. Non si può escludere tuttavia l'intervento di altri fattori, come gli osmotici e i secretori, i quali in condizioni normali e in determinati stati patologici (diabete, nefriti, disquilibri endocrinici) possono esercitare influenza preponderante sulla pressione rachidea.

Normalmente la pressione del L. C. R. è regolata dalla pressione arteriosa. L'azione secretoria regolatrice dei plessi coroidei e dell'epitelio ependimale è però evidente negli stati di ipotensione arteriosa che si istituiscono lentamente.

Nell'ipertensione arteriosa pura, cioè non complicata da arterio-sclerosi o da scompenso cardiaco, la ipertensione del liquor è di regola.

La pressione venosa che allo stato normale ha importanza trascurabile, acquista, nello scompenso cardiaco, azione regolatrice primaria sulla pressione del L. C. R.

L'ipertensione venosa ha generalmente per corollario l'ipertensione del L. C. R.

La pressione del L. C. R. non risente delle variazioni della massa sanguigna, a meno che queste variazioni non avvengano in maniera rapida e brutale.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato in un certo numero di ammalati, sopratutto ipertesi o a cuore scompensato, le modificazioni pressorie del L. C. R., sia prima che dopo iniezioni endovenose di H_2O distillata o di soluzioni ipertoniche, allo scopo di verificare se e in quanto la pressione del L. C. R. risentisse delle variazioni della pressione sanguigna o fosse da questa indipendente.

La pressione C. R. che allo stato normale e nell'ipertensione non complicata segue generalmente il variare della pressione arteriosa s'innalza nello scompenso cardiaco, parallelamente alla pressione venosa. È tuttavia evidente, specie in alcuni stati ipotensivi che si istituiscono lentamente, un in-

tervento dell'attività osmotica o secretoria dei plessi coroidei, ai quali è devoluta una probabile funzione regolatrice.

Non è da escludersi, d'altra parte, che, indipendentemente dalle variazioni della pressione sanguigna, i plessi coroidei siano sollecitati, sotto l'azione di stimoli tossici od ormonici, ad una maggiore produzione di linfa.

BIBLIOGRAFIA.

ARNAULT, TZANK e RENAULT. *Les hypertensions du liquide céphalo-rachidien en dehors des affections du névraxe et de ses enveloppes.* Revue de Médicine, 1928, n. 10, pag. 1343.

CLAUDE H. *L'hypertension intra-cranienne.* In « Questions neurologiques d'actualité », Masson et C., 1922.

FOLEY F. e T. PUTNAM. *The effect of salt ingestion on cerebrospinal fluid pressure and Brain volume.* Amer. Journ. of Physiology, 1920, t. LIII, p. 464.

LERICHE R. *De l'hypotension du liquide céphalo-rachidien dans les traumatismes du crâne.* La Presse Médicale, 27 giugno 1931.

MESTREZAT. *Le liquide C. R. normal et pathologique.* Paris, 1912.

ID *Quelques acquisitions récentes sur la physio-pathologie du L. C. R.* La Médecine, septembre 1921.

OPPENHEIMER. *Archives of neurology and psychiatry.* Chicaco, aprile 1921.

PAGNIEZ. *Quelques points de physiopathologie du L. C. R.; le drainage spinal sans ponction lombaire.* La Presse Médicale, 24 juin 1922.

PARISOT. *Le rôle des modifications de pression du liquide C. R. dans la symptomatologie de diverses affections.* Revue Médicale de l'Est, 1910, p. 97.

PORAK R. *Maladie d'Addison* Gaz. Hôp., 6 agosto 1921, n. 62.

WEED L. e P. MC. KIBBEN. *Pressure changes in the cerebro-spinal fluid, following intravenous injection of solutions of various concentrations.* Amer. Journ. of Physiology, 1919, t. LVII, pag. 512.

WOLLHEIM und BRANDT. Deutsche med. Woch., 15 aprile 1927.

IV.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MILANO.
Direttore: prof. ALBERTO PEPERE.

Sindrome di Adams-Stokes da lipomatosi del nodo di Tawara.

Dott. CORNELIO PAPP.

Più di un secolo è trascorso prima che la sindrome descritta dal Morgagni (1761) avesse ricevuto la sua giusta interpretazione anatomica. Gli attacchi sincopali che decorrono con perdita di coscienza, contrazioni muscolari, rallentamento del polso, ripetendosi con frequenza impressionante e cagionando quasi sempre la morte, erano interpretati dallo stesso Morgagni come segni bulbari insorgenti in seguito ad una sclerosi grave delle arterie cerebro-midollari. Il rallentamento del polso durante tali attacchi faceva supporre ad Adams e Stokes (1846) una lesione organica del cuore; ma la scoperta importante dei fratelli Weber (1850) sull'azione inibente del vago, deviava l'attenzione verso l'origine nervosa ed in particolare vagale della sindrome, origine sostenuta anche dal Charcot, maggior autorità medica di

quest'epoca. Una via di mezzo fra la teoria cardiaca e quella nervosa rappresentava Houchard, per il quale dietro alla sindrome si nascondeva una grave sclerosi coronarica e bulbare.

Dopo la scoperta di His apparvero numerosi lavori anatomo-patologici sull'argomento. Le sue ricerche venivano confermate in parte da Aschoff, Tawara; Fahr, Nagayo, Moenckeberg e molti altri sono riusciti a dimostrare che la causa della dissociazione atrio-ventricolare e della bradicardia consecutiva — la quale a sua volta provocava gli attacchi di svenimento e di vertigini per l'anoxemia cerebrale, — risiedeva appunto nella lesione grave del fascio atrio-ventricolare.

Veramente già prima della scoperta di His che fece epoca per l'anatomia del cuore esistevano reperti anatomo-patologici di casi di « Adams-Stokes », l'importanza dei quali non potè adequatamente essere valutata a suo tempo. Ne riportiamo alcuni dal libro di Mahaim:

Gibson (1838) trovò una grossa calcificazione all'inserzione della mitrale, Peacock (1879) un aneurisma del setto, Robinson (1879) una gomma grande come una nocciola, Dumas (1893) un tumore nella stessa regione.

In confronto ai casi con reperti anatomo-patologici probativi, numerosissime sono le pubblicazioni (parliamo del periodo dopo la scoperta di His) con reperto clinico-grafico di una dissociazione completa e con reperto anatomo-patologico del fascio del tutto normale (Fahr, Nagayo, Deneke, ecc.). Per spiegare i reperti normali del sistema atrio-ventricolare in casi clinici sicuri, Nagayo proponeva (1909) una divisione anatomica dei casi di dissociazione atrio-ventricolare in forme cardiache (tipo Adams-Stokes) e forme neurogene (tipo Morgagni). Le forme cardiache dovrebbero essere suddivise a loro volta in tipo fascicolare e tipo muscolare. Il primo tipo si verifica per lesioni del fascio e può portare a blocchi completi od incompleti secondo la lesione più o meno profonda o la distruzione completa delle fibre di conduzione. Le forme muscolari si dovrebbero riscontrare anche a sistema di conduzione integro, ma con miocardio profondamente degenerato, fibroso, il quale per la profonda lesione dalla quale è colpito non si contrae che ad ogni II-III stimolo trasmessogli dall'orecchietta. Indi la possibilità di insorgenza di blocchi 1:2, 1:3 a sistema di conduzione integro, mai però di blocco completo. La forma neurogena non cagiona mai dissociazione atrio-ventricolare; in essa gli attacchi sincopali sono causati da semplice bradicardia per compressione del midollo (forma centrale) o da lesioni del vago da tumori, gomme, ecc. (forma periferica).

Moenckeberg riferisce alcuni casi, nei quali ritiene possibile una causa miocardica senza lesione fascicolare, concludendo però che il tipo muscolare della forma cardiaca (secondo la divisione di Nagayo) non potrà mai avere basi anatomo-patologiche solide. Esso del resto non viene considerato neppure da Wenkebach e Winterberg ed è negato recisamente da Mahaim. Questo autore a base di ricerche istologiche scrupolosissime, comprendenti tutto il setto su tagli a serie, porta alcuni casi molto convincenti. In questi (si tratta di casi seguiti clinicamente con tracciati elettrocardiografici) nodo di Tawara, tronco comune, e parte superiore delle branche erano illesi, men-

tre il processo sclerotico portava ad una distruzione completa di ambedue le branche nella regione media del setto. In riguardo alla forma nervosa per eccitazione del vago alla sua origine o nel suo decorso nulla può essere obiettato, trattandosi di bradicardia semplice spesso abbastanza grave senza che si verificasse mai dissociazione.

In quanto agli esperimenti su animali, Gaskell già nel 1833 osservò che tagliando la musculatura del cuore della tartaruga sul limite atrio-ventricolare, solo ogni 2-3 contrazione atriale viene trasmessa al ventricolo, mentre colla separazione completa, il ventricolo cessa di battere. His distruggendo il nodo di Tawara trovò sempre una indipendenza completa fra battiti atriali e ventricolari. Così già nel 1903 Hering a base dei suoi esperimenti fu dell'opinione che la dissociazione completa è sempre conseguenza di una affezione grave o distruzione del nodo o del fascio di His. Ed oggi dopo quasi 30 anni, Mahaim a base di ricerche cliniche ed istologiche comparative, nel suo magnifico libro arriva alle stesse conclusioni, considerando i casi anatomo-patologicamente negativi come superficialmente studiati sopratutto nelle parti più basse delle branche. Per quel che riguarda la gravità della lesione anatomica spesso non c'è parallelismo colla sintomatologia clinica. Nei casi VIII e IX di Mahaim la lesione fu quasi completa e clinicamente non si ebbe nulla all'infuori di uno spazio P-R allungato. Al contrario, spesso si hanno disturbi di conduzione clinicamente gravi, con reperti anatomici scarsi; casi di questo genere richiedono però per essere probativi una documentazione anatomo-istologica di tutto il setto su tagli a serie (Mahaim).

Considerando la dissociazione completa, permanente sempre come conseguenza di lesione od interruzione del sistema di conduzione vediamo ora quali sono i processi che si localizzano con preferenza nella regione settale, dando luogo alle lesioni del fascio o del nodo di Tawara.

La causa patologica più frequente è certamente la sifilide. Anche non esagerando come Jagic, sospettando in ogni ammalato con dissociazione un luetico, sono le gomme o la miocardite sifilitica che ritornano con maggior frequenza nei reperti anatomici. Le gomme agiscono non solo distruggendo il tessuto specifico, ma anche per il loro volume che porta alla compressione ed atrofia conseguente dei tessuti circostanti (casi di Luce, Jagic, Fahr, Vaquez, Moenckeberg). La guarigione si compie spesso mediante calcificazione; allora è il tessuto calcareo esito di gomme cicatriziali o di focolai aterosclerotici che lede profondamente le vie di conduzione. Un caso di questo genere è stato pubblicato recentemente da M. Levi. L'autore spiega una bradicardia sinusale che decorreva con accessi sincopali (senza che ci fosse dissociazione!) con una gomma calcareo-cicatriziale del setto. L'esame istologico si limitava solo alla zona occupata dal tessuto patologico, senza che fossero eseguiti tagli a serie od esaminato comunque il sistema di conduzione ed il sistema nervoso centrale. La lesione del fascio nel caso di Levi è quindi più una supposizione dedotta dalla topografia della lesione che un fatto dimostrato. Probativi sono invece i casi di Stengel, Nagayo, Moenckeberg, Mahaim, Griffith, Kennedy, ecc.

Nella vecchiaia sono i processi miomalacici e le loro conseguenze (casi

di Hay, Keith-Flack, Saltykow, Moenckeberg, Heinecke), come anche i focolai fibrosi del miocardio in seguito a coronariti che si propagano dalle regioni vicine sul sistema atrio-ventricolare. La grande frequenza di sclerosi miocardica e la rarità relativa della dissociazione non può essere spiegata che con una protezione discreta del sistema di conduzione da parte della sua guaina fibrosa. Le lesioni che lo coinvolgono devono essere perciò o molto estese o di speciale gravità (Moenckeberg, Nagayo, Mahaim). Più rara è una isolata endoarterite dell'arteria del setto che dovrebbe portare ad una lesione quasi isolata del sistema atrio-ventricolare (caso incerto di Gèraudel).

Non sono rare le lesioni in seguito ad infiammazione del miocardio. La difterite occupa il primo posto nelle cause infiammatorie, poi le endo-miocarditi di origine reumatica o settica. In questi ultimi processi avvengono spesso ascessi embolici del setto. (Cesaris-Demel, Cowen, Flemming e Kennedy).

Una emorragia sottoendocardica del setto, localizzata nel decorso della branca sinistra del fascio, viene ammessa come causa di morte istantanea in un caso descritto da Cesaris-Demel. Tale lesione non frequente doveva riuscire mortale non tanto per la sua estensione, come per la fibrosi del sistema già precedentemente esistente nel caso sopra citato.

La tubercolosi (Tabora e Tilp), un linfangioendotelioma (Armstrong) o lesioni da arma da fuoco (Lea-Koetzle) nel setto saranno evenienza del tutto eccezionali.

Mentre la degenerazione grassa delle fibre di conduzione può spesso causare turbe di condizioni abbastanza rilevanti, scarsissimi sono i casi di Adams-Stokes descritti nella letteratura per infiltrazione grassa nel fascio atrioventricolare. Questo fatto a prima vista deve destare meraviglia, se si considera la frequenza della lipomatosi cardiaca sopratutto in certe regioni (Monaco di Baviera). La spiegazione sarà identica di quella che fu data a proposito delle fibrosi cardiache di grado anche abbastanza forti che lasciano integro il sistema di conduzione. È probabile, che la guaina fibrosa preserva nella grande maggioranza dei casi il sistema di conduzione dall'infiltrazione grassa proveniente quasi sempre dalla regione sottoepicardiaca. I casi di A. St. per lipomatosi cardiaca che abbiamo potuto rintracciare nella letteratura sono:

1) un caso di Aschoff-Tawara, un altro di Fahr (citati da Moenckeberg). Nel caso di Fahr si trattava di un ragazzo molto obeso. Le fibre del fascio erano compresse dal tessuto adiposo ed in parte anche sostituite da esso;

2) caso di A. e B. Oppenheimer. Gli autori riportano la storia classica di un ammalato con bradicardia, attacchi sincopali. L'ammalato è stato seguito per due anni. Mancano i tracciati grafici. All'esame istologico separazione completa fra il nodo di Tawara ed il tessuto auricolare mediante un tessuto grasso compatto;

3) caso di Mahaim. Uomo obeso affetto da insufficienza mitralica reumatica, con sindrome sincopale. Elettrocardiograficamente blocco atrio-ventr. completo con lesione della branca destra. Istologicamente il nodo di Tawara appare disperso nella parte superiore separato quasi completamente dal

tessuto auricolare mediante un tessuto grasso compatto. Più in basso il nodo riprende suo aspetto normale, mentre come causa della dissociazione si rilevava una interruzione delle due branche ad un livello inferiore.

Sarebbero adunque quattro le osservazioni descritte nella letteratura di blocco atrio-ventricolare per infiltrazione grassa del sistema di conduzione. Strettamente considerato il caso di Mahaim non vi rientra; in esso l'infiltrazione grassa era più peri- come intranodale e la causa del blocco risiedeva in una placca sclerotica rispettivamente ulcerazione endocarditica che interrompevano le due branche.

Di fronte alla rarità di una sindrome di « Adams-Stokes » da lipomatosi del sistema di conduzione, ci è apparso particolarmente interessante un caso, venuto di recente al nostro tavolo anatomico e di cui conosciamo i seguenti dati clinici:

Ors... Gaetana, 66 anni, entrata in Pad. Biffi (Sezione Medicina il 10-XII-31) (*).

Genitori morti per vecchiaia. Fratelli sani. Nata a termine, ebbe sviluppo regolare. Mestruò a 16 anni. Sposò a 20 anni uomo sano da cui ebbe 6 figli. Mai aborti. I figli, salvo uno che morì in tenera età, sono sani.

A 12 anni tifo. A 28 anni fu operata di nefropessi. Un anno dopo ittero di breve durata.

Da circa 3 mesi che l'ammalata soffre di attacchi di vertigine, ronzii e svenimenti improvvisi. Spesso nota senso di pesantezza agli arti inferiori che si accompagna con una sensazione di esagerato flusso sanguigno verso il capo; allora avverte vertigini, perde la conoscenza e si risveglia spesso distesa per terra, priva di forze, riprendendosi poi rapidamente. Da 2 mesi questi svenimenti avvengono con maggior frequenza, durano più a lungo, la sorprendono anche durante il sonno. In questi ultimi mesi anche la dispnea si fece più grave ed appare ai minimi movimenti, spesso anche a riposo. Soffre inoltre di inappetenza. Alvo, diuresi regolari. Mai edemi.

Es. ob. — Donna obesa, con mucose, cute ben irrorate. Sensorio integro. Nulla al capo. Pupille ben reagenti. Collo obeso, non linfoghiandole palpabili, non pulsazioni visibili. Torace a botte con basi poco mobili, abbassate. Nulla di speciale sull'ambito polmonare. Cuore, itto in V sp. i. c. 2 cm. al difuori della linea emiclaveare. Non deborda a destra. Toni lontani, aritmici, bradicardici. Non soffi, non accentuazione dei toni alla base. Addome con adipe abbondante, non dolenzie o resistenze palpatorie. Fegato e milza nei limiti. Nulla agli arti.

Esami di laboratorio: Urine contengono velo di albumina. Nel sedimento pochi leucociti ed epitelii piatti. Sul siero, Wassermann neg.

Decorso: Afebbrile. L'amm. lamenta spesso vertigini e senso di pesantezza al capo. Il polso si mantiene dai 50-60, è aritmico. La notte del 12-XII la paziente nel sonno emise un grido; l'infermiera accorsa trovò l'amm. ai piedi del letto, priva di coscienza che però riacquistò dopo qualche istante. Ha perduto nel periodo di incoscienza le urine ed ha presentato immediatamente prima del risveglio qualche contrazione clonica. Tali attacchi non si ripeterono nei giorni successivi; il polso però si mantenne ai 40-50, con aritmie. Le notti furono molto inquiete e turbate da ambascia. Il giorno 17 durante la visita, che rilevò una bradicardia imponente (36), l'amm. perdette improvvisamente la conoscenza, ebbe delle contrazioni toniche diffuse con cessazione di battito cardiaco. Il respiro si fece profondo, irregolare e l'amm. decedette dopo 3 minuti circa.

Diagnosi clinica: Sindrome di Adams-Stokes.

L'autopsia (N. 7237 il 18 dic. 1931) eseguita 24 ore dopo la morte mostrò i seguenti dati di fatto:

(*) Ringrazio il chiarissimo prof. Boni, primario della Sezione, per i dati messi a nostra disposizione.

Un cadavere scheletricamente regolare con pannicolo adiposo abbondante in tutti territorii, senza edemi ed in un complessivo stato di nutrizione ben conservato. Con riferimento alle cosidette sindromi di Adames Stokes centrali, si rivolse particolare attenzione al cervello. Ma nè in corrispondenza della dura e delle meningi molli, nè alla sezione dell'organo, nè particolarmente all'indagine con tagli seriati alla regione del bulbo risultarono fatti degni di nota. All'esame del torace risultò integra l'aia cardiaca, nè apparvero aderenze pleuriche. I polmoni apparvero edematosi, congesti, con lieve an-

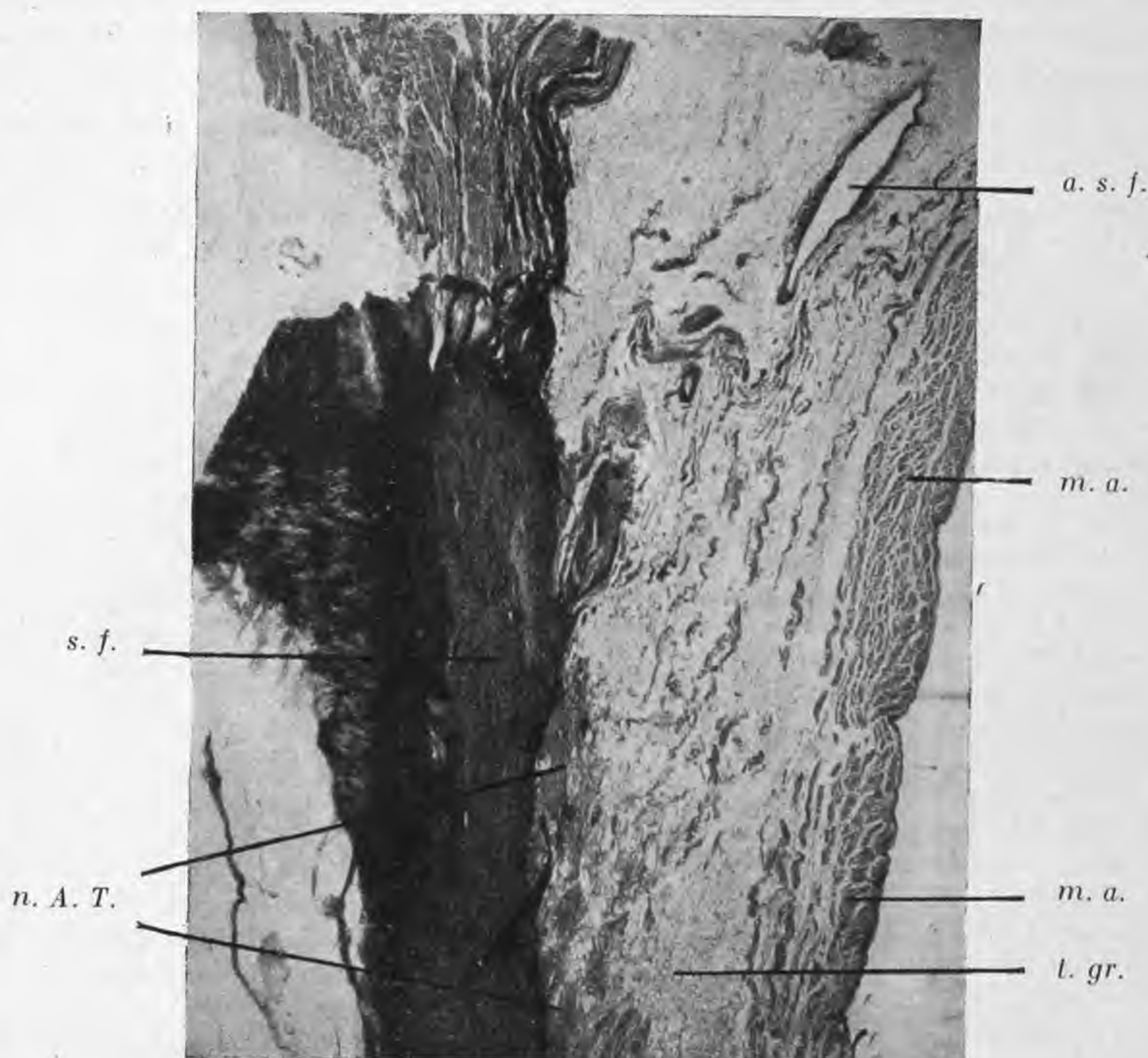



FIG. 1.
a. s. f. = arteria del setto fibroso (ramo di Haas); *m. a.* = miocardio atriale; *s. f.* = setto fibroso; *n. A. T.* = nodo di Aschoff-Tawara; *t. gr.* = tessuto grasso.

tracosi delle ghiandole ilari, nè d'altra parte ponendo allo scoperto il fascio neuro-vascolare del collo e volgendo particolare attenzione al decorso anatomico del vago apparvero elementi che fossero comunque degni di considerazione della valutazione patologica del caso. Rivolgemmo pertanto tutta la nostra attenzione al cuore.

Il pericardio era integro. Il grasso subepicardico era invece notevolmente aumentato, aumento del grasso subepicardico che del resto macroscopicamente non si allontanava dai soliti analoghi reperti. Integre apparvero le valvole, liscia l'aorta quando si prescinde da qualche piccola chiazza ateromasica presente anche nelle coronarie aperte in tutto il loro decorso. Non appariva però di sicuro una stenosi od una alterazione comunque documentabile del circolo cardiaco. Nè per altro il miocardio, di aspetto torbido, opaco presentò focolai di sclerosi. Esaminato con tagli seriati la regione del fascio di His non riuscimmo neanche qui a documentare fatti degni di nota.

Il reperto dei restanti parenchimi apparve poco interessante. Si documentò una cronica stasi nella milza, nei reni e nel fegato. Apparve evidente una cronica gastroduodenite con stato iperplastico della mucosa rivestita da muco abbondante e cosparsa qua e là da piccole superficiali erosioni. Pertanto si formulò la seguente diagnosi anatomica:

« Gastroduodenite cronica con stato erosivo superficiale della mucosa, stasi cronica dei parenchimi in soggetto con modica lipomatosi cardiaca e sindrome clinica di Adames-Stokes ».

Evidentemente il quadro clinico non riceve dalla indagine macroscopico-anatomica alcuna chiarificazione. Appariva pertanto indispensabile l'esame istologico, che con tagli seriati fu condotto in tutta la regione del fascio. Non si tralasciò per altro di esaminare gli altri territori miocardici.

Tecnica istologica. Fissazione del cuore in toto in formolo al 10 %. Allontanate le

n. A. T. t. gr. m. a.

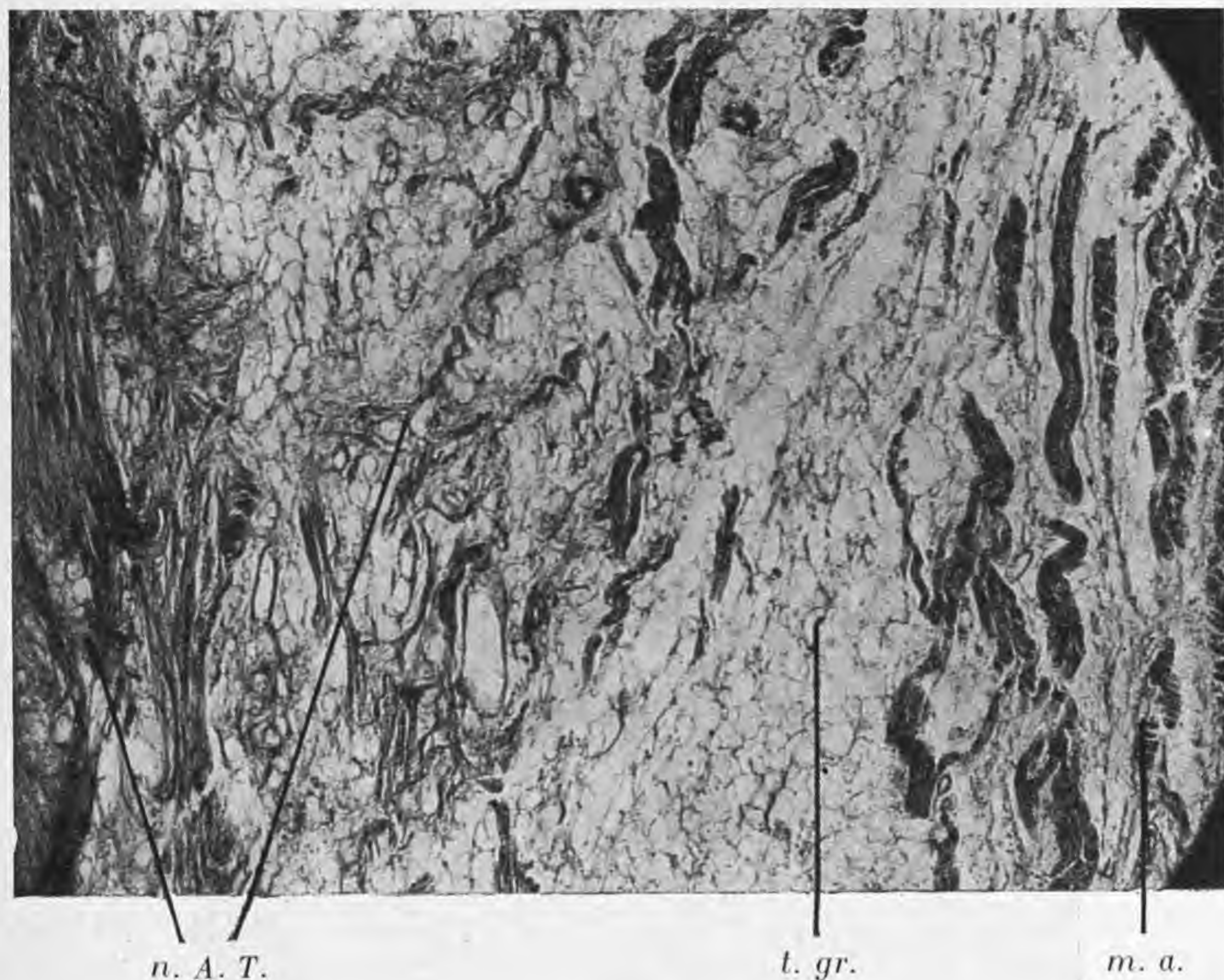



FIG. 2.

n A. T. = nodo di Aschoff-Tawara; *t. gr.* = tessuto grasso; *m. a.* = miocardio atriale. (Ob. 35 mm., Koristka, oc 4 mm.).

pareti laterali dei ventricoli e degli atrii, venne isolata la parte superiore del setto muscolare insieme al setto fibroso e dopo ulteriore fissazione in formolo, passaggi in alcool, inclusa in paraffina. L'inclusione fu fatta in tre blocchi — secondo i tagli longitudinali eseguiti durante la sezione nella regione del setto — dai quali uno contenente il nodo, gli altri due le branche.

I tagli seriati vennero condotti orizzontalmente, procedendo dall'alto in basso (atrio, setto fibroso, setto ventricolare), con fette di 10-12 μ delle quali venne utilizzata ogni V-X secondo la regione. Come colorazione fu data la preferenza al Van Gieson, per far risaltare maggiormente il tessuto connettivo

Reperto istologico. Attraverso numerose sezioni eseguite nella parte bassa dell'atrio destro, appare vicino al setto fibroso il nodo di Aschoff-Tawara, riconoscibile al groviglio delle fibre miocardiche, che provenienti da diverse regioni sembrano riunirsi in

questa zona. Tale nodo si presenta però come disgregato nelle sue fibre ed ha perso completamente la sua compattezza caratteristica. Già alla parte inferiore dell'atrio de-

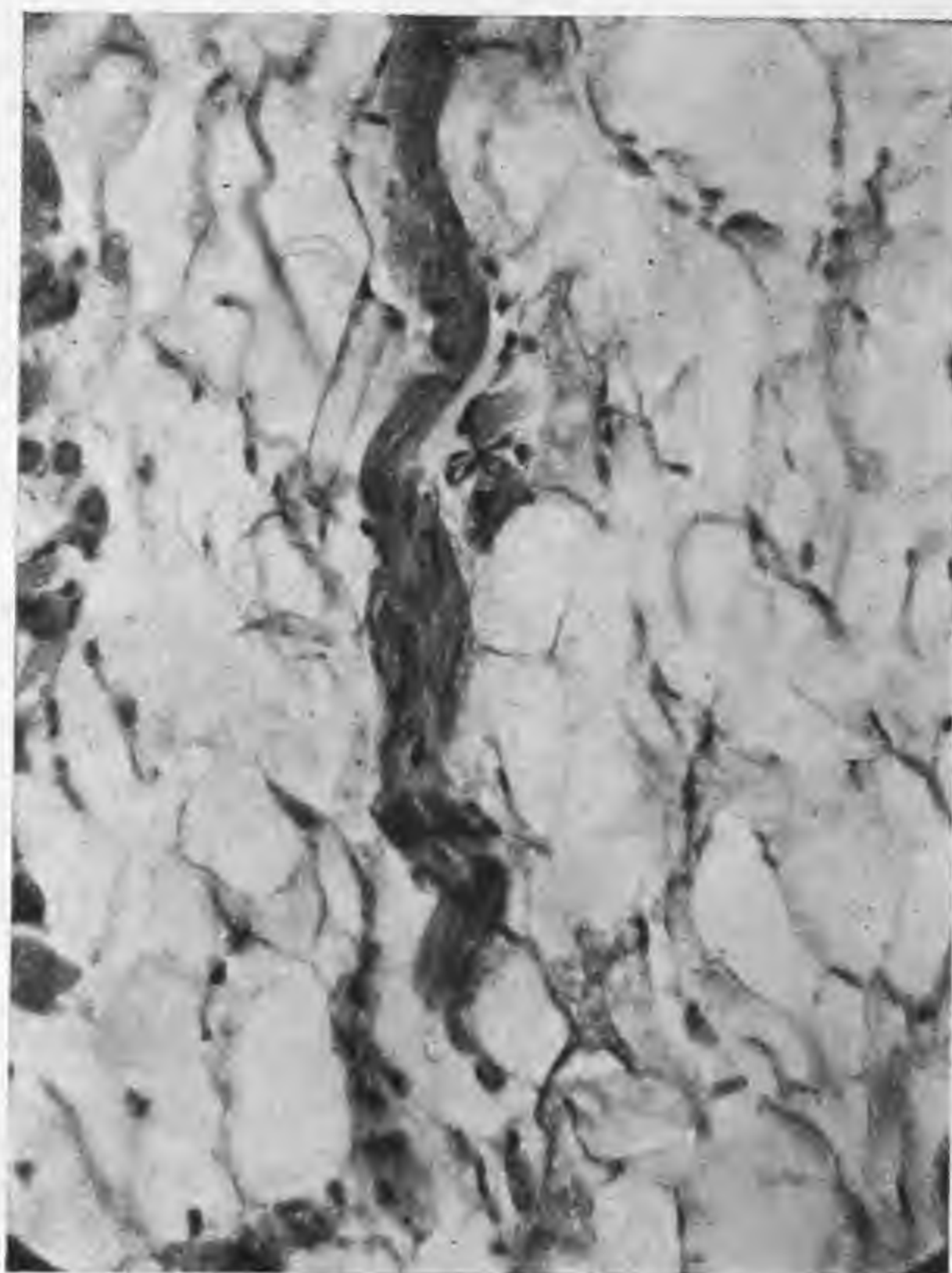



Fig. 3.
(Ob. 35 mm., Koristka, oc. 4 mm.).

stro venne ad infiltrarsi fra le fibre miocardiche un tessuto grasso a larghe maglie, riducendo ad alcune fibre isolate il tessuto muscolare. Il tessuto adiposo nei tagli suc-

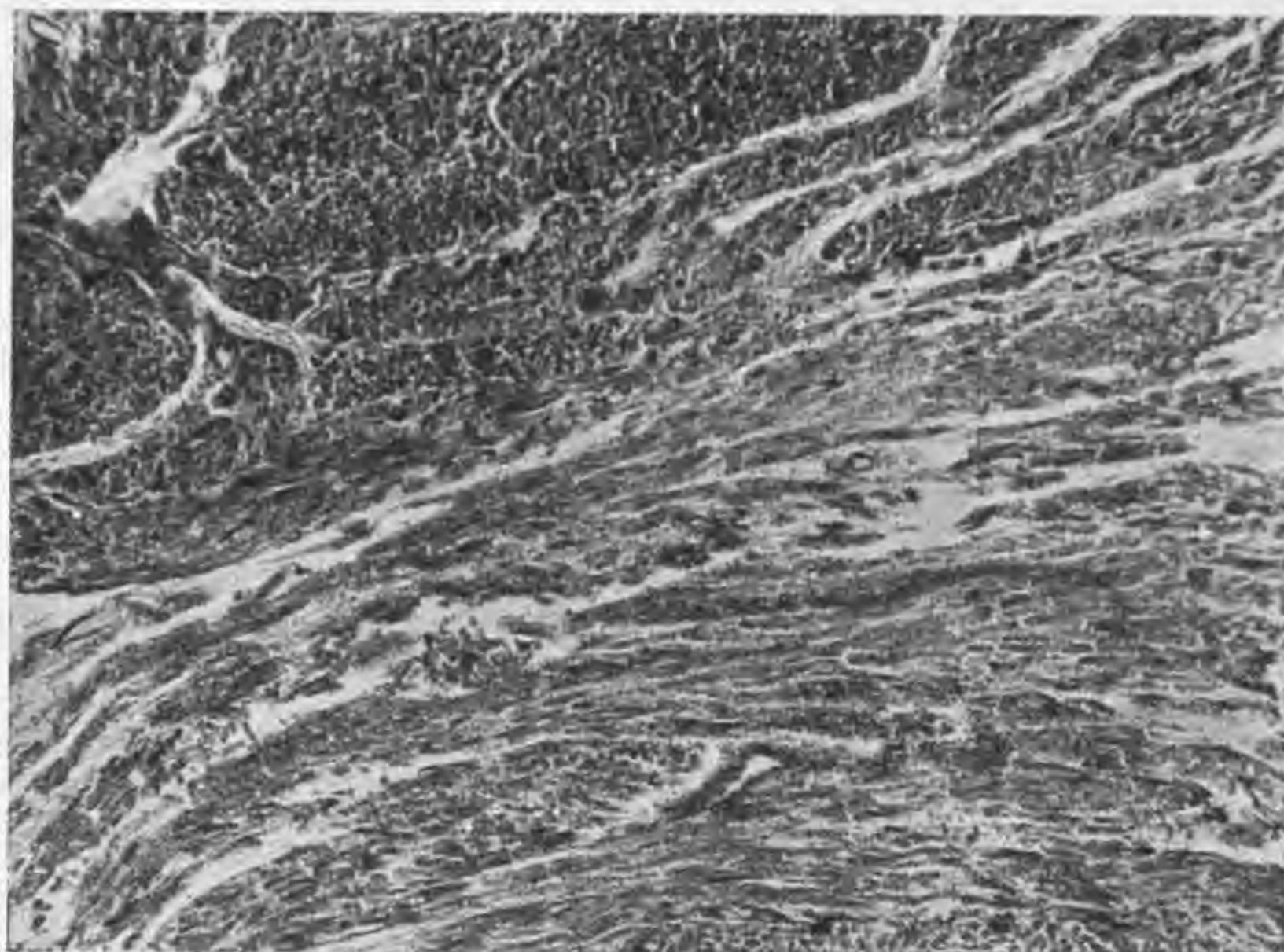



Fig. 4.
(Ob. 4,2 mm., Koristka, oc. 4 mm.).

cessivi presenta un aumento sempre più cospicuo; alla regione nodale esso circonda completamente il tessuto specifico, va ad infiltrarsi fra le fibre di conduzione, le distrugge in parte, in parte le circonda e causa un'interruzione completa fra miocardio

atriale miocardio nodale. La microfotografia (fig. 1) è particolarmente illustrativa in proposito. Essa rappresenta la parte inferiore dell'atrio destro al suo passaggio nel setto fibroso. Risalta la scarsezza dell'elemento muscolare ridotto a fibre isolate, immerse nel tessuto adiposo. La parte superiore del nodo, visibile nella parte inferiore sinistra della fotografia, vicino al setto fibroso, appare in forma di poche fibre interrotte, a vario decorso, non aventi nessun collegamento fra di loro. Tali condizioni sono più evidenti ancora sulla figura 2, che presenta il nodo ad ingrandimento maggiore, mentre la figura 3, illustra una fibra muscolare del nodo, interrotta nel suo decorso e completamente circondata dal tessuto adiposo. È importante che i vasi numerosi della regione nodale (come appare del resto sulle microfotografie) non presentano alterazioni di sorta.

Seguendo nei tagli successivi il miocardio del setto interventricolare (fig. 4), questo non presenta alterazioni speciali se prescindiamo dalla frammentazione delle fibre e di uno scarso aumento del tessuto fibroso interstiziale e sottoendocardico.

Il tessuto grasso a sua volta si continua attorno al fascio di His, indi segue la branca sinistra, si insinua fra le fibre, circonda la branca e l'accompagna nella sua parte orizzontale. Seguendola nei tratti ove essa diventa sottoendocardica per discendere sulla parte sinistra del setto ed appare quindi anche con fibre trasversali, la proliferazione grassa diventa sempre più scarsa e si presenta solo come un aumento adiposo della guaina del sistema, senza che dia luogo ad una distruzione delle fibre, come fu appunto il caso nella regione del nodo. Il miocardio della parete ventricolare e dei muscoli papillari, salvo lieve aumento del tessuto fibroso non presenta fatti degni di nota.

I dati più importanti del caso sopra esposto, possono essere riassunti in poche parole:

Donna obesa di 66 anni presenta durante il ricovero attacchi sincopali con bradicardia, convulsioni. La Wassermann è negativa. L'esame clinico non mette in evidenza che una bradicardia costante (50-60), la quale discende in seguito a valori ancora più bassi. La morte sopravviene improvvisamente durante uno di questi attacchi.

L'autopsia del cadavere venuto al tavolo anatomico colla diagnosi di sindrome di Adams-Stokes rivela poco: un cuore con aumento del grasso subepicardico, miocardio torbido, senza alterazioni speciali nè nella regione del setto, nè nel sistema nervoso centrale o nel decorso del vago che potessero comunque essere incolpate come ragione della sindrome, clinicamente ben evidente. L'esame istologico invece mette in evidenza una lipomatosi localizzata alla parte bassa dell'atrio destro con distruzione parziale del nodo di Tawara, e suo isolamento dal miocardio atriale.

L'interesse del nostro caso, non risiede solo nella rarità della sindrome di Adams-Stokes in un cuore grasso, ma nell'infiltrazione *localizzata* attorno e nel nodo stesso. Difatti l'infiltrazione dell'aumentato grasso subepicardico fra le fibre muscolari non è avvenuto che in quell'unica zona, cioè nella parte bassa dell'orecchietta e nel setto fibroso. La sede del massimo accumulo del grasso subepicardico fu appunto il ventricolo destro e precisamente la zona attorno al punto, dove dalla fossa coronarica scende in basso il solco longitudinale posteriore contenente il seno e l'arteria coronarica destra. La proiezione di questa zona all'interno del cuore corrisponde appunto alla parte bassa dell'orecchietta destra. Così il tessuto adiposo grosso circa cm. 1 1/2 in questa zona poteva con facilità spostare le fibre auricolari arrivando nella

regione del nodo. All'aumento del grasso prese parte anche la guaina fibrosa del sistema di conduzione la quale già normalmente contiene del tessuto adiposo. L'enorme proliferazione in questa zona doveva causare prima uno spostamento ed in secondo tempo una distruzione delle fibre, per la compressione esercitata dal tessuto adiposo — più voluminoso del tessuto connettivo precedentemente esistente — sulle fibre miocardiche. Così la lipomatosi nel nostro caso ha potuto riprodurre colla distruzione del nodo, il suo isolamento completo dal tessuto atriale, tutte le condizioni artificialmente provocate sugli animali (His, Hering, Gaskell, ecc.) e riconosciute necessarie perchè si verifichi una dissociazione atrioventricolare permanente. Purtroppo nel caso esposto manca la documentazione grafica del disturbo di conduzione intra vitam. D'altra parte però in mancanza di dati anatomici anche di lieve entità dimostranti una origine nervosa centrale o periferica degli attacchi sincopali e in presenza dei dati istologici affermativi per una grave lesione del sistema di conduzione, non crediamo che potessero insorgere dubbi sulla esattezza della diagnosi clinica. In quanto alla natura del blocco, cioè se esso fu parziale o completo, permanente o temporaneo non avendo a disposizione dati elettrocardiografici, nulla si può dire di sicuro.

La valutazione clinica della lipomatosi cardiaca non è cosa facile, essendo l'adiposità del cuore una diagnosi esclusivamente anatomica. La denominazione « cuore dei grassi » non implica un aumento del grasso sottoepicardico o molto meno ancora la supposizione di una infiltrazione del tessuto adiposo fra le fibre miocardiche. Essa definisce un cuore non adeguato a sopportare il lavoro aumentato che deriva dall'aumento spesso enorme del volume corporeo, dalla neoformazione di nuovi distretti circolatori nel tessuto adiposo, lavoro inoltre che deve essere effettuato in circostanze particolarmente sfavorevoli, cioè in un torace a diaframma alto, con insufficiente ventilazione polmonare. Non è in nessun modo dimostrato che l'aumento del grasso subepicardico possa causare da se stesso sintomi di insufficienza miocardica; anzi sono frequenti i cuori anatomicamente adiposi senza sintomi clinici.

In tutt'altro modo dev'essere valutata l'infiltrazione grassa del miocardio. Dal fatto che il tessuto adiposo si introduce tra i fasci muscolari e dal tessuto connettivo interstiziale si ha una proliferazione grassa che dà luogo all'atrofia delle fibre, deriva una diminuzione dell'elemento contrattile e condizioni dinamiche particolarmente difficili anche per le fibre ancora integre ma circondate dall'elemento adiposo. Indi il pericolo derivante per gli obesi dalla infiltrazione adiposa diffusa del miocardio.

Perchè una lipomatosi localizzata del cuore possa avere importanza patologica è necessario che essa si verifichi nei punti vitali del miocardio, cioè nel sistema atrio-ventricolare. Secondo l'Aschoff la lipomatosi del sistema di conduzione può impedire la funzione delle fibre specifiche, come impedisce la funzione dell'elemento contrattile. Abbiamo già accennato alla rarità di questo reperto ed alla sua scarsa valutazione clinica. La morte improvvisa degli obesi viene di solito spiegata colle alterazioni coronariche frequenti in questi casi. Abbiamo visto che nel nostro caso tali alterazioni mancavano

quasi del tutto. Se consideriamo d'altra parte che i disturbi di conduzione come i blocchi parziali, i blocchi di branca, ecc. pur causando lesioni di importanza vitale spesso clinicamente restano muti, dobbiamo chiederci se essi non costituiscono un pericolo esistente ma in parte ignorato nella vita degli obesi per una eventuale lipomatosi del sistema atrio-ventricolare.

Ritornando al nostro caso, sembra impossibile di datare la lesione anatomica del nodo solo a tre mesi addietro, quando insorsero i primi deliqui e quando cominciò ad accentuarsi la dispnea. Un blocco parziale o un prolungamento del tempo di conduzione doveva esistere già molto prima nell'ammalata nostra ed avrebbe potuto essere rilevato con ogni probalità mediante un esame elettrocardiografico.

Sappiamo bene che un caso unico non può costituire la regola. Esso però può portare sulla via di indirizzi nuovi ed idee assai poco approfondite finora. Il nodo di Tawara situato nella proiezione del maggior accumulo adiposo nei cuori grassi, dovrebbe essere particolarmente esposto al pericolo dell'infiltrazione grassa, che potrebbe spiegare gli accidenti fatali, improvvisi ai quali vanno incontro gli obesi. Tutto ciò, oggi ancora teoria potrà tradursi in realtà, solo se dimostrato con ricerche cliniche, anatomo-patologiche, istologiche minuziose, svolte su un grande materiale, ricerche che ci siamo proposti di intraprendere.

RIASSUNTO.

Con riferimento alla relativa letteratura viene descritto un caso di Adams-Stokes con reperto anatomico di una lipomatosi localizzata del nodo di Tavara. Tale lesione del sistema di conduzione poco nota nella letteratura dovrebbe essere considerata fra le cause di morte istantanea negli obesi. Vengono fatte considerazioni sul problema cuore grasso e cuore dei grassi.

BIBLIOGRAFIA.

ADAMS. *Cases of diseases of the heart.* Dublin Hospital Reports, 1827, 4.

ASCHOFF. *Ueber die neueren anatomischen Befunde az Herzen... ecc.* Med. Klinik, n. 8-9, 1909.

ARMSTRONG e MOENCKEBERG. *Herzblock bedingt durch primaeren Herztumor.* Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1911, 102, 144.

CESARIS-DEMEL. *Di un caso di morte istantanea da lesione emorragica del fascio atrio-ventricolare.* Pathologica, vol. XX, n. 444, pag. 517.

ID. *Di un caso di morte da lesione infiammatoria acuta del fascio atrio-ventricolare.* Ibid., vol. XVII ,n. 408, pag. 601.

COWAN, FLEMMING e KENNEDY. *Heart block and nodal rythm in the acut infections.* Lancet, 1912, I, 277.

DENEKE. *Die Ueber leitungsstoerungen zwischen Vorhof und Herzkammer.* Münch. Med. Woch., 1907, 54, 1101.

FAHR. *Zur Frage der a.-v. Muskelverbindung im Herzen.* Verh. d. deutsch. Path. Ges., 1908, 12, e Virch. Arch., vol. 188, 1907.

GASKELL. *On the innervation of the heart with special reference to the heart of the tortoise.* Journ. of Physiol., 1883, 4, 43.

GERAUDEL. *Un nouveau cas de syndrome d'A.-St. par lésion transverse du ventriculo-necteur... ecc.* Annales d'Anat. Path., 1929, pag. 1075.

GRIFFITH. *Remarks of two cases of heart block.* Heart, 1911-12, 3, 141.
HAY. *Remarks on the pathology of bradicardia.* British Med. Journ., 1905, II, 1034.
HEINEKE, MUELLER, HOESSLIN. *Zur Kasuistik des A.-St. Symptomenkomplexes.* Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1908, 93, 460.
HERING. *Die Unregelmaessigkeit des Herzens.* Verh. d. Deutsch. Kongr. f. Innere Medizin, 1906, 23, 138.
HIS. Congrès Internat. de Physiol. de Lausanne, 1895.
JAGIC. *Ein Beitrag zur Kasuistik des A.-St. Symptomenkomplexes.* Ztschr. f. Klin. Med., 1908, 60, 183.
KEITH e FLACK. *The auriculo-ventricular bundle of the human heart.* Lancet, 1906, II, 359.
KOETZLE. *Herzblock und Herzschuss.* Münch. Med. Woch., 1914, 61, 2064.
LEVI. *Sintomatologia e aspetto istologico di una lesione completa del fascio di His.* Pathologica, vol. XXIII, n. 481, pag. 674.
LUCE. *Zur Klinik und Pathologie des A.-St. Symptomenkomplexes.* Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1902, 74, 370.
MAHAIM. *Les maladies organiques du faisceau de His-Tawara.* Masson, Paris, 1931 (con ampia letteratura).
MOENCKEBERG. In HENKE-LUBARSCH. *Handbuch der Path. Anatomie und Histologie.* Vol. sul cuore, con ampia letteratura.
MORGAGNI. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis.* Venezia, 1761.
NAGAYO. *Path. Anatomische Beiträge zum A.-St. Symptomenkomplex.* Ztschr. f. Klin. Med., vol. 87, 1909.
OPPENHEIMER A. e OPPENHEIMER B. *Three cases of Adams-Stokes with histological findings.* Arch. of intern. Med., 1914, 13, 957.
SALTYKOW. Verh. d. Deutsch. Path. Ges., 1910, 14, 115.
STENGEL. *A fatal case of Stokes-Adams disease with autopsy.* Americ. Journ. of Medic. Sciences, 1905, 1083.
STOKES. *Die Krankheiten des Herzens.* Wuerzburg, 1855.
TABORA e TILP. *Zur Kasuistik der Herztuberkulose.* Strassburger Med. Zeitung, 1908, 5, 3.
TAWARA. *Das Reizleitungssystem des Saugetierherzens.* Jena, 1906.
VAQUEZ. *Maladies du coeur.* Paris, Baillière, 1928.
WENKEBACH e WINTERBERG. *Die unregelmaessige Herztaetigkeit.* Engelmann, Leipzig, 1927.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1932 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XXXIX Roma, 1° Giugno 1932 - X Num. 6

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica Generale della R. Università di Padova.
Direttore: prof. Cesare Frugoni.

Sulla eliminazione renale di miscele di sostanze colorate e sua utilizzazione per lo studio della funzione renale.

Dott. Pietro Steffanutti.

Col nome di « colori glomerulari » e di « colori tubulari » (Glomerulusfarbstoff e Tubusfarbstoff) designai recentemente (7) due gruppi di sostanze colorate diffusibili che introdotte in circolo vengono dal rene eliminate esclusivamente o prevalentemente attraverso la sezione dei tubuli o quella dei glomeruli renali.

Su reni di rana isolati e perfusi, Orzechowsky (5), Liang (3) e Scheminzky (6), dimostrarono diverse proprietà della secrezione renale nei rispetti di varie sostanze colorate, a seconda che la soluzione di perfusione veniva a contatto solo con la parte tubulare o solo con quella glomerulare del rene, ciò che, come è noto, nella rana è possibile sperimentalmente ottenere perfondendo il rene per la via della vena porta renale o per quella della Aorta.

Questi AA. dimostrarono che le concentrazioni di sostanza colorata nell'urina secreta per perfusione dei glomeruli erano sempre più basse di quelle raggiunte per perfusione dei tubuli e che inoltre attraverso questa sezione del rene non si otteneva secrezione se non di sostanze che fossero solubili più o

meno nei lipoidi, più qualche sostanza che senza esserlo (come la fenolsulfonftaleina) pare abbia qualche speciale affinità per la cellula renale (Höber) (4).

Riguardo ai rapporti fra sostanze solubili nei lipoidi e secrezione renale, dagli studi degli AA. citati, si ha che i colori non solubili nei lipoidi (sperimentalmente nella miscela di Nirenstein) raggiungevano nell'urina secreta concentrazioni di poco superiori a quelle dei liquidi di perfusione (concentrazione dovuta probabilmente a riassorbimento d'acqua a livello delle anse di Henle) mentre i colori solubili nella miscela di Nirenstein venivano secreti tanto più concentrati di quello che non lo fossero nei liquidi di perfusione, quanto più nella miscela di Nirenstein erano solubili. Höber (4) ammise che il rene esercitasse verso queste sostanze un particolare lavoro, con dispendio di energia e maggior consumo d'ossigeno, come egli vide succedere per l'urea.

Iniettando a rane vive, endovena, una miscela a parti eguali di due sostanze diversamente colorate, delle quali una fosse solubile nella miscela di Nirenstein e l'altra no, e prelevando col cateterismo l'urina ad intervalli di tempo per un certo numero di ore, io (7) riuscii a dimostrare la presenza di una azione renale di separazione (Entmischung), intendendo con ciò che l'urina escreta, quando conteneva ambe le sostanze colorate iniettate, le conteneva però in proporzioni differenti da quelle esistenti in circolo immediatamente dopo l'iniezione endovenosa della miscela.

Le modalità con cui nell'animale vivo questa separazione avveniva, erano varie, più o meno accentuate e caratteristiche a seconda dell'intervento di fattori extra-renali, della maggiore o minore affinità dei colori adoperati per le cellule renali e della funzionalità delle due considerate sezioni del rene.

Se si iniettava, ad esempio, in una rana una miscela di Azofucsina S. (Rosso) e Cianolo (Bleu), nell'urina non compariva che quest'ultimo colore, in quantochè il primo (che pur nel rene isolato viene secreto ad altissima concentrazione) appunto in conseguenza della sua alta solubilità nei lipoidi veniva probabilmente completamente legato ai globuli rossi, immediatamente dopo l'iniezione in circolo. In questo caso l'azione di separazione della miscela era extra-renale e dal rene completamente indipendente.

Usando invece sostanze le quali se pur venivano escrete solo o prevalentemente dai tubuli, non fossero però eccessivamente solubili nei lipoidi organici si evitò che l'azione di separazione fosse immediata, prima che il torrente circolatorio avesse portati al rene i colori iniettati. Questo venne ottenuto con miscele di Cianolo e Fenolsulfonftaleina, Azofucsina I ed Eriocianina, Ponceau 2 R. e Cianolo, ecc., colori glomerulari i primi e tubulari i secondi, ambi insolubili o non molto solubili nei lipoidi.

Io dimostrai anche che l'azione di separazione delle miscele era prettamente legata alle perfette condizioni di funzionalità del rene: se infatti si provocavano delle nefriti tubulari con iniezioni di soluzioni di nitrato di uranile (8), la secrezione del colore tubulare diminuiva coll'aumentare del grado della nefrite sperimentale e si ottenevano urine nelle quali le concentrazioni dei due colori erano presso a poco uguali o non molto differenti.

Nell'animale vivo e sano l'eliminazione renale dei due colori mescolati aveva un andamento tipico per ciascuna miscela, più o meno caratteristico a seconda delle concentrazioni rispettive dei due componenti nella miscela iniettata, vario a seconda dei tempi successivi all'inizio dell'eliminazione.

Iniettando per esempio una miscela a parti eguali (0,04 %) di Azofucsina I ed Eriocianina e prelevando di 30 in 30 minuti l'urina col catetere, mentre la concentrazione dell'Eriocianina dall'inizio alla fine dell'esperimento (5 ore) rimaneva nell'urina quasi costante (da 0,0008 % a 0.0004 %) quella dell'Azofucsina da un massimo iniziale alto decresceva rapidamente a valori minimi (0,03; 0,01; 0,008; 0,006; 0,004; 0,0015; 0,0005; 0,0004; 0 %) ed i rapporti successivi fra Azofucsina ed Eriocianina erano 37,5 :1 — 12,5 :1 — 10,0 :1 — 8,6 :1 — 6,7 :1 — 3,8 :1 — 1,2 :1 — 1 :1 — 0 :1.

Ancora più netta questa differenza nella contemporanea eliminazione dei due colori iniettati risultava se si iniettava una miscela a parti eguali di Cianolo e Fenolsulfonftaleina (0,075 %): ad intervalli di 30 minuti circa le concentrazioni rispettive della Fenolsulfonftaleina (R.) e del Cianolo (B.) erano: (R.) 0,03-(B.) 0,001; (R.) 0,006-(B.) 0,001; (R.) 0,003-(B.) 0,001; (R.) 0,001-(B.) 0,001; (R.) 0,0006-(B.) 0,001; ed i rapporti Fenolsulfonftaleina: Cianolo 30 :1; 6 :1; 2,50 :1; 0,66 :1, ecc.

Analoghi esperimenti sul coniglio fecero prevedere che il rene degli animali a sangue caldo non si comporta fondamentalmente differente da quello degli animali a sangue freddo e che se pur varia nelle modalità, sussiste anche qui un'azione renale di separazione delle miscele colorate. Nel coniglio la eliminazione di ciascuna miscela a rene integro, avviene con un ritmo particolare per ogni forma di miscele; dal tipo della secrezione si arguiva il lavoro rispettivo avuto nel processo di eliminazione dalla parte glomerulare e da quella tubulare del rene.

L'esser stata fondamentalmente accertata quest'azione selettiva del rene su miscele di colori, costituisce una logica premessa all'impiego delle stesse miscele nello studio della funzione renale negli animali superiori e nell'uomo.

Già nella diagnostica delle affezioni renali in clinica umana vengono da tempo adoperati metodi basati sull'impiego di un solo colore (Fenolsulfonftaleina, Bleu di metilene, Indacocarminio) la cui eliminazione viene studiata dopo inizione del colore endovena. Non riporto le dibattutissime critiche fatte finora a tale cromodiagnostica che ormai si sa esser utile effettivamente solo quando la mancanza assoluta di eliminazione o una eliminazione molto scarsa e ritardata del colore da uno degli ureteri indica grave compromissione o totale estinzione della funzione di uno dei reni.

In base alla eliminazione di un solo colore difficilmente si può trarre conclusioni sul grado di funzionalità del sistema renale e valutare quantitativamente la disfunzione, quando si tratti di affezioni renali di indole medica (nefriti nefrosi) e ciò per le grandi oscillazioni che nei dati forniti si hanno. Fattori individuali, azioni extra-renali di adsorbimento e di deviazione dal rene del colore iniettato entrano facilmente in gioco onde a rene pur integro è difficile determinare il tipico quadro di eliminazione di un colore dato.

L'uso di una miscela di colore invece dà il vantaggio di fornire un nuovo

termine di paragone inquantochè più che sulla curva di eliminazione quantitativa di ciascun colore impiegato nel prosieguo di tempo, il confronto può venir fatto sui rapporti tra le concentrazioni nell'urina dell'uno e dell'altro componente colorato, rapporto che, come le mie ricerche hanno dimostrato, esprime quantitativamente, l'una di fronte all'altra la funzione glomerulare e quella tubulare o, per esprimersi con Höber, il meccanismo renale di filtrazione (glomerulare) e quello più proprio di secrezione (tubulare).

Restava tuttora da sapere (ed è l'argomento della presente nota), oltre a quali fossero le combinazioni di due colori più adatte allo studio della funzione renale negli animali superiori e nell'uomo, quali modificazioni potessero essere indotte nella eliminazione di miscele colorate da fattori che influissero direttamente sulla secrezione urinaria o più precisamente come si comportasse l'eliminazione di una miscela di colori qualora la diuresi venisse alterata.

Partendo dal già citato presupposto di Höber, che la secrezione urinaria è la risultante di due componenti insite ed intrinseche del rene, l'una la componente glomerulare la quale comprende la eliminazione dell'acqua e dei sali minerali, l'altra quella tubulare dalla quale dipendono le eliminazioni di sostanze più complesse, specie organiche e fra queste l'urea, e riferendoci a quanto io dimostrai circa la eliminazione renale di sostanze colorate, appare teoricamente possibile che variando la diuresi selettivamente, in maniera cioè di aumentare l'eliminazione o dell'acqua oppure quella dell'urea, debba variare il quadro di secrezione di una miscela colorata, per il variare del rapporto reciproco di azione delle due componenti funzionali del rene (glomeruli-tubuli).

In base a queste premesse ho condotto alcuni esperimenti sul cane, dei quali dò ora relazione. Dirò subito che dopo aver esperimentato vari tipi di miscele di colori, in differenti proporzioni, ho condotte a termine le ricerche con una miscela di Cianolo e di Fenolsulfonftaleina. La miscela adoperata consisteva di quattro parti di una soluzione all'1 % di Cianolo (Bleu), colore glomerulare, e di una parte di una soluzione al 0,10 % di Fenolsunfonftaleina (Rosso in soluzione alcalina), colore tubulare. Dirò più innanzi il perchè della forte sproporzione fra le quantità dei due colori nella miscela.

I due colori summenzionati offrono il vantaggio di non essere tossici, di non venir alterati durante il loro passaggio attraverso l'organismo, di dare un tipo di secrezione molto caratteristico anche perchè vengono per la maggior parte eliminati attraverso il rene (esclusione massima dei fattori extra-renali) di poter infine con la massima facilità esser colorimetrati contemporaneamente nelle urine.

Metodica. — L'iniezione fu sempre endovenosa, avendo nell'animale scoperta ed incannulata una giugulare.

L'urina venne raccolta separata mediante incannulamento degli ureteri, previa laparatomia; l'anestesia fu ottenuta per iniezione endovenosa di una soluzione di Cloralosio (si adoperò questo anestetico per evitare cadute della pressione arteriosa).

Metodica colorimetrica. — Dovendosi nelle urine colorimetrare contemporaneamente due colori, fu adoperato un colorimetro costituito da un blocco di legno (tipo colori-

metro del Walpole per la determinazione della concentrazione idrogenionica mediante indicatori) nel quale, su due serie parallele, erano praticati sei fori della profondità di 10 cm. e del diametro di una usuale provetta d'analisi. In direzione perpendicolare a quella dei fori già menzionati, il blocco era attraversato da due fori paralleli di diametro più piccolo, sì da poter osservare, guardando attraverso questi e contro luce, le parti inferiori delle provette che venivano infilate nelle due serie di 3 fori ciascuna. Questi ultimi fori erano chiusi ad ambo le estremità da due lastre di vetro finemente smerigliate.

In tubi da saggio, tutti del medesimo diametro, chiusi alla fiamma, venivano conservate due serie di campioni di soluzioni l'una di Cianolo (sol. acquosa) e l'altra di Fenolsulfonftaleina (in Na OH N. 10). Ciascuna serie (24 campioni) era costituita da una successione geometrica (ragione 1.2) di concentrazioni decrescenti da 0,03 % a 0,0004 %.

Per colorimetrare un'urina che contenesse quantità varie dei due colori in questione (dopo averla convenientemente diluita se le concentrazioni dei colori fossero state troppo elevate, ed alcalinizzata per aggiunta di una goccia di Na OH concentrata) si procedeva nel seguente modo: nel primo di uno delle due serie di fori dell'apparecchio descritto veniva introdotta la provetta colla urina da colorimetrare, occupando i due fori residui di quella serie con provette eguali piene d'acqua. Una provetta con un campione d'urina raccolta prima dell'inizio dell'esperimento, e perciò non contenente i colori in studio, veniva collocata nel primo foro dell'altra serie: nei due fori residui di questa venivano

Tabella I. — *Eliminazione renale della miscela di colori in condizioni normali di diuresi.*

Rene destro					Rene sinistro				
Tempo h. m.'	Urina cc.	Fenolsulf. %	Cianolo %	C. Cianolo / C. Fenolsulf.	Tempo h. m.'	Urina cc.	Fenolsulf. %	Cianolo %	C. Cianolo / C. Fenolsulf.
14,15				Iniezione endovenosa 10 cc. miscela di colori.					
14,30	2,5	0,001	0,012	1:0,08	14,25	1,9	0,003	0,010	1:0,3
14.40	1,8	0,12	0,014	1:8	14,35	1,7	0,09	0,015	1:6
14,50	2,0	0,14	0,014	1:10	14,45	2,0	0,15	0,015	1:10
15,00	1,6	0,10	0,014	1:7	15,05	1,8	0,12	0,015	1:8
15,10	1,7	0,08	0,014	1:5,7	15,15	1,8	0,07	0,015	1:4,7
15,22	1,5	0,045	0,014	1:3,2	15,25	1,9	0,04	0,015	1:2,6
15,35	1,7	0,010	0,014	1:0,7	15,40	2,0	0,009	0,015	1:0,6
15,55	3,5	0,005	0,014	1:0,35	16,00	3,2	0,004	0,014	1:0,3
16,15	3,0	0,002	0,012	1:0,16	16,20	3,0	0,001	0,014	1:0,07

20 giugno 1931: Cane maschio, peso Kg. 12.

collocati contemporaneamente una provetta della serie Cianolo ed una provetta della serie Fenolsulfonftaleina. Provando successivamente i vari campioni delle due serie colorate ed osservando contro luce (lampada smerigliata con riflettore) attraverso i due fori sagittali chiusi dal vetro smerigliato, si otteneva dal lato dei campioni un colore composto, uguale perfettamente, o moltissimo approssimato a quello del campione d'urina. La lettura dei titoli dei due campioni, che uniti davano lo stesso colore composto del campione d'urina, dava la concentrazione dei due colori nell'urina in esame. Se questa era stata diluita bastava moltiplicare i dati ottenuti per la diluizione fatta.

Questo metodo è convenientissimo per colorimetrare contemporaneamente due colori presenti in una soluzione, sia per la somma semplicità, come per la rapidità con cui le misurazioni possono essere fatte. La sua sensibilità dipende unicamente dalla quantità maggiore o minore di interpolazioni che si possono fare fra le concentrazioni massime e minime della serie campione. La serie di 24 campioni da me adoperata si

dimostrò più che sufficiente ed esatta. Va notato qui che una determinata gradazione del colore composto non può essere data che da una sola fra tutte le combinazioni che si possono fare fra le due serie di colori, e precisamente dalla combinazione che esprime le concentrazioni rispettive dei due colori nel liquido in esame.

Dall'esame della tabella è facile rilevare la profonda differenza nel modo di eliminazione delle due sostanze coloranti: la Fenolsulfonftaleina raggiunge rapidamente un massimo di concentrazione altissima e altrettanto rapidamente diminuisce l'intensità della sua eliminazione, il Cianolo invece si stabilisce quasi subito ad un livello di concentrazione che rimane a lungo costante e solo molto lentamente si abbassa.

I risultati sono praticamente uguali nei due reni.

In quanto ai rapporti fra le concentrazioni del Cianolo e quelle della Fenolsulfonftaleina, questi si elevano rapidamente, tanto che, pochi minuti

Tabella II. — *Eliminazione della miscela di colori in diuresi provocata.*

Rene destro						Rene sinistro					
Tempo h. m.'	Urina cc.	Fenols. %	Cianolo %	Urea %	C. Cianolo / C. Fenolsulf.	Tempo h. m.'	Urina cc.	Fenols. %	Cianolo %	Urea %	C. Cianolo / C. Fenolsulf.
17,13	Iniezione endov. 10 cc. miscela colorata										
17,17	Comparsa del colore all'inizio dei cateteri.										
17,23 17,33	1,4	0,022	0,008	6,4	1:2,7	17,22 17,32	1,6	0,03	0,009	7,2	1:3,3
17,45	2,0	0,085	0,012	9,12	1:7	17,43	1,8	0,09	0,013	10,14	1:7
17,58	2,0	0,085	0,012	9,8	1:7	17,56	2,0	0,085	0,012	9,36	1:7
18,10	2,4	0,06	0,012		1:5	18,8	2,4	0,07	0,012	8,40	1:5,8
18,20	1,6	0,045	0,012		1:3,8	18,20	2,0	0,035	0,012		1:2,9
18,30	1,6	0,033	0,012	7,72	1:2,8	18,32	1,8	0,030	0,012	6,8	1:2,5
18,35	Iniezione endovenosa 10 cc. miscela colorata, e 20 cc. soluz. urea al 36 % (gr. 7,2 urea)										
18,40	1,9	0,015	0,012	10,04	1:1,2	18,42	2,0	0,01	0,012	7,02	1:0,89
18,50	5,0	0,035	0,012	11,44	1:2,8	18,53	4,5	0,055	0,012	10,04	1:4,5
18,55	2,0	0,085	0,012	13,78	1:7	18,58	2,2	0,085	0,012	13,52	1:7
19,05	2,7	0,080	0,012		1:6,6	19,10	2,9	0,085	0,012	16,22	1:7
19,15	2,5	0,07	0,012		1:5,8	19,20	2,5	0,08	0,012	18,28	1:6,6
19,25	1,5	0,06	0,012		1:5	19,30	2,0	0,07	0,012	17,6	1:5,8
19,35	1,8	0,06	0,012	13,26	1:5	19,40	1,8	0,05	0,010	13,8	1:5
19,50	2,4	0,05	0,012			19,50	1,9	0,05	0,010		1:5

3 luglio 1931: Cane lupo maschio, peso Kg. 16. Narcosi cloralosica.

dopo l'iniezione, la concentrazione della Fenolsulfonftaleina nelle urine è di dieci volte superiore a quella del Cianolo. Si considera poi che il lavoro di concentrazione fatto dal rene nei riguardi della sola Fenolsulfonftaleina (e non del Cianolo), cioè di quel colore che già assegnammo alla classe dei co-

lori tubulari, è ben maggiore dell'apparente, chè la soluzione iniettata mentre conteneva il 0,80 % di Cianolo, non aveva che il 0,20 % di Fenolsulfonftaleina! In esperienze precedenti con miscele ad eguale concentrazione delle due sostanze, la concentrazione del Cianolo nelle urine, era tanto bassa da non esserne possibile la colorimetria altro che ad esperimento avanzatissimo, quando cioè quasi tutta la Fenolsulfonfataleina era già stata eliminata, e perciò quasi scomparsa dalle urine.

Questa esperienza sul cane conferma per gli animali superiori quanto io già dimostrai negli animali a sangue freddo e che cioè *l'eliminazione della Fenolsulfonftaleina* (e di sostanze ad essa analoghe) *avviene per un meccanismo di elettiva captazione da parte del rene della sostanza circolante nel sangue* (onde la relativamente scarsa importanza di un'alta concentrazione nel sangue della sostanza stessa), e che la sua rapida eliminazione dall'organismo è conseguenza di un lavoro di concentrazione da parte degli epitelii dei tubuli renali.

Di fronte a questo meccanismo di secrezione sta d'altra parte l'eliminazione del Cianolo (e delle sostanze ad esso analoghe) verso il quale il rene non esercita alcuna azione elettiva, consentendone solo un passaggio lento e graduale, senza entrata in azione di un lavoro di accumulo e di concentrazione, passaggio che avviene come attraverso un filtro, e che sappiamo succedere per la via dei glomeruli renali.

Le esperienze successive dimostrano ancor più chiaramente e confermano i concetti suesposti.

Dopo aver determinato, nel primo tempo dell'esperienza, il tipo di eliminazione della miscela di colori ed aver atteso che la eliminazione della Fenolsulfonftaleina fosse di molto abbassata, iniettai nuovamente dieci cc. della miscela ed unitamente a questa 20 cc. di soluzione di urea.

Analogamente venne condotto l'esperimento seguente nel quale anzichè una soluzione di urea si adoperò una soluzione di solfato di sodio.

La prima parte di queste due esperienze non differisce fondamentalmente nei dati da quelli forniti dalla tabella I ed anzi questi si identificano e si completano. Lievi differenze nei particolari non hanno altro senso che quello di variazioni individuali nei tipi di secrezione, tipi però che sono basalmente uguali. I valori dell'urea (metodo dell'Ipobromito) che qui sono stati determinati apportano una nozione sperimentale di una certa importanza, e se ne dirà più avanti.

Una differenza notevole dai quadri suddetti presentano invece i secondi tempi di queste due ultime esperienze, tempi successivi all'iniezione di urea o di solfato di sodio.

L'iniezione endovenosa di urea e di $Na_2 SO_4$ ha richiamato in ambo i casi un aumento della diuresi, aumento più notevole però per il solfato di sodio.

Successivamente all'iniezione di urea, il rapporto Cianolo: Fenolsulfonftaleina (che nel primo tempo dell'esperimento dopo eliminazione di 8 cc. rene destro — è già calato da 1:7 a 1:2,8) dopo eliminazione di 12,9 cc. è ancora al valore 1:5 e ciò per un prolungarsi delle alte concentrazioni della

Fenolsulfonftaleina, nell'urina successivamente eliminata; i valori percentuali del Cianolo rimangono invece assolutamente invariati.

L'iniezione di urea ha cioè indotto nel rene un aumento di funzione prevalentemente nel sistema escretore del colore tubulare, aumento di funzione che, oltre che manifestarsi attraverso una maggior quantità di urina secreta,

TABELLA III.

Rene destro						Rene sinistro					
Tempo h. m.'	Urina cc.	Fenols. %	Cianolo %	Urea %	C. Cianolo / C. Fenolsulf.	Tempo h. m.'	Urina cc.	Fenols. %	Cianolo %	Urea %	C. Cianolo / C. Fenolsulf.
17,17	Iniezione endovenosa 10 cc. miscela colorata										
17,23	Comparsa di urina colorata all'inizio prossimale dei cateteri										
17,30	0,90	—	—	3,9		17,30	1,0	—	—	4,16	
17,35	0,60	0,02	0,015		1:1,3	17,35	0,80	0,035	0,015	10,02	1:2,3
17,43	1,7	0,15	0,017		1:8,8	17,45	1,80	0,21	0,017		1:12,35
17,53	2,1	0,20	0,017	12,9	1:11,8	17,55	1,40	0,20	0,017	12,60	1:11,8
18,13	1,1	0,065	0,017		1:3,9	18,15	1,75	0,08	0,017	11,90	1:4,7
18,23	1,3	0,06	0,017	10,66	1:3,5	18,30	1,90	0,058	0,017	11,18	1:3,4
18,35	1,9	0,054	0,017	10,66	1:3,1	18,45	1,25	0,015	0,017	6,24	1:0,88
18,53	2,6	0,017	0,017		1:1	19,00	2,15	0,015	0,017	5,98	1:0 88
19,15	1,7	0,015	0,015		1:1	19,12	2,40	0,012	0,014		1:0,85
19,30	1,5	0,010	0,015	5,52	1:0,66	19,26	1,90	0,010	0,014	5,20	1:0,7
19,32	Iniezione endovenosa 40 cc. Na_2SO_4 al 12 % e cc. 8 miscela colorata										
19,37	2,1	0,010	0,015	3,64	1:0,66	19,35	3,00	0,007	0,014	1,30	1:0,5
19,45	2,4	0,003	0,017	3,38	1:0,17	19,45	3,35	0,002	0,012	3,38	1:0,2
19,50	3,7	0,005	0,017	2,40	1:0,3	19,50	3,50	0,008	0,015	3,68	1:0,5
19,55	3,2	0,014	0,017	3,90	1:0,8	19,55	2,60	0,012	0,017	4,16	1:0,7
20,00	3,8	0,025	0,017		1:1,5	20,00	3,50	0,018	0,017	4,42	1:1,06
20,02	Iniezione endovenosa 40 cc. Na_2SO_4 al 12 %					20,08	7,2	0,012	0,017	4,88	1:0,7
20,08	7,0	0,008	0,017	4,68	1:0,48	20,15	6,5	0,007	0,017	4,88	1:0,4
20,15	5,5	0,008	0,017	4,68	1:0,48	20,30	6,2	0,006	0,017	4,16	1:0,3
20,30	7,0	0,008	0,017	4,94	1:0,48	20,40	7,8	0,009	0,017	4,14	1:0,5
20,40	6,6	0,007	0,017	5,76	1:0,4	21,00	4,0	0,009	0,015		1:0,6
21,00	3,1	0,007	0,015	4,16	1:0,46	21,25	8,5	0,0002	0,015	2,86	1:0,01
21,30	6,5	0,006	0,015		1:0,4						

8 luglio 1931: Cane pastore maschio, peso Kg 14.

si palesa anche con un contemporaneo aumento della eliminazione ureica parallelo all'aumentare della eliminazione del colore tubulare.

E quasi a reciproca concordanza con questo fatto, se esaminiamo la prima parte di ambe le esperienze, dopo iniezione della sola miscela

di colore, vediamo instaurarsi parallelamente allo squilibrio del rapporto Cianolo:Fenolsulfonftaleina, una alta secrezione ureica, ipersecrezione che ha il suo massimo proprio là dove il quoziente succitato è più accentuato, e cala contemporaneamente al calare di esso. Si direbbe che urea e colore tubulare hanno sulla funzione renale un modo di azione uguale, e reciproco fra di essi: l'una eccitando la secrezione del secondo, allo stesso modo che questo determina aumento di secrezione della prima. Mi pare che non vi possa essere più chiara dimostrazione di questa che convalidi la teoria di Höber circa la secrezione ureica attraverso i tubuli renali!

Se infatti l'eliminazione dell'urea provoca aumento di una sostanza secreta solo attraverso la sezione renale dei tubuli contorti, e se l'eliminazione di questa sostanza attraverso i tubuli (il che significa anche eccitazione contemporanea della loro funzione per lo stimolo ricevuto) induce aumento della secrezione ureica, è logico ammettere che l'urea venga normalmente eliminata con lo stesso meccanismo.

L'esperimento successivo (tabella 3) convalida esso pure queste affermazioni. In esso l'aumento di diuresi in seguito alla iniezione di soluzione di solfato sodico, diuresi molto più abbondante della precedente, non solo non s'ha come nel precedente un prolungarsi di alti rapporti Cianolo:Fenolsulfonftaleina, ma anzi questi si mantengono bassi, mentre rapidamente si instaurano e rapidamente decrescono. La differenza fondamentale qui è nel fatto che mentre il livello del Cianolo, a diuresi provocata non varia, quello della Fenolsulfonftaleina pare abbassato. Dico che *pare* inquantochè se ben s'osserva la curva d'eliminazione di questo colore e si rapportano, alle quantità d'urina escrete, le percentuali di colore eliminate, si vede con facilità che non si tratta che di una apparente diminuzione d'eliminazione del colore tubulare. Da tale calcolo risulta infatti che le quantità di Fenolsulfonftaleina secrete nell'unità di tempo prima e dopo iniezione di Na_2SO_4 sono le stesse, solo che nel secondo tempo dell'esperimento tale quantità è diluita in un volume di liquido triplo o quadruplo.

Ciò che invece contrasta è che l'altro colore, il Cianolo, non subisce un eguale effetto di diluizione ed anzi serba costante il suo tasso, per lungo tempo nel corso di tutto l'esperimento.

Qual che sia il meccanismo d'azione diuretico del solfato di sodio, tralasciando disquisizioni sulla sua essenza renale od extrarenale (1), ciò che interessa qui è che l'effetto principale del suo intervento consiste in un'abbondante eliminazione d'acqua cui non è parallelo un aumento dell'eliminazione ureica (anche in questo esperimento l'eliminazione dell'urea è parallela a quella della Fenolsulfonftaleina; eliminata questa, fra altro, pur permanendo attiva la diuresi, il tasso ureico infatti si abbassa notevolmente).

Nella diuresi da Na_2SO_4 il Cianolo (colore glomerulare) passa attraverso il filtro renale nelle stesse proporzioni con cui questo viene attraversato dall'acqua, cioè a rene integro l'eliminazione di questo colore è parallela, se pur non vogliam dire che si identifica con la eliminazione idrica e la costanza e le modalità del suo passaggio nelle urine sono strettamente legate alla funzionalità dell'apparato glomerulare.

Con quanto andammo esponendo, l'azione renale di separazione delle miscele colorate, appare nettamente dai succitati esperimenti quale risultante di due meccanismi assolutamente differenti ed indipendenti, l'uno più fine e delicato a funzione eminentemente secretoria cui fa capo l'urea, e probabilmente molte sostanze analoghe, l'altro a funzione apparentemente filtratoria, attraverso il quale si eliminano l'acqua e molte sostanze non solubili nei lipoidi, in essa disciolte.

Il modo di agire di questi due meccanismi è anche assolutamente differente, tendendo l'uno ad eliminazioni massive e rapide di sostanze estratte dal sangue e concentrate altissimamente: i colori tubulari delle miscele da me adoperate rappresentano sperimentalmente queste sostanze; la funzione della seconda componente renale invece, appare come una costante e lenta azione di filtrazione di sostanze che rimangono nelle urine a concentrazioni uguali a quelle esistenti nel sangue o di poco superiori (forse per riassorbimento d'acqua a livello delle anse di Henle) (2).

L'impiego delle miscele di colori dimostra che questi due organismi funzionali sono, nel rene in normali condizioni di funzionalità, in un dato rapporto di equilibrio: equilibrio che viene espresso molto bene dal coefficiente massimo di separazione della miscela (rapporto massimo C. Cianolo: C. Fenolsulfonftaleina nella urina escreta). Questo rapporto si altera quando varia la funzionalità di una delle due sezioni del rene, ed il tipo della sua alterazione è indice della variazione della funzione stessa. Lo spostamento del rapporto nel senso di una diminuzione o di un aumento dei suoi valori massimi significa aumento o diminuzione della funzione di una delle due sezioni secretorie del rene. Questa variazione di funzione sarà poi a seconda dei casi o assoluta per una dei due menzionati meccanismi renali o relativa al variare di funzione della opposta sezione funzionale e ciò potrà essere desunto dall'analisi comparativa delle contemporanee curve d'eliminazione dei due colori.

Dati questi fatti è logico l'impiego delle miscele di colori nello studio delle funzioni renali: questo nuovo metodo dà infatti la possibilità di studiare il rene sotto un nuovo punto di vista, quello della fondamentale e contrapposta duplicità della sua funzione: per esso si può inoltre, come già vedemmo e nella maniera più semplice, svelare quale sia nel rene il punto d'attacco delle sostanze ad azione diuretica.

La facilità del metodo, la sua assoluta innocuità, oltre che i risultati che esso promette, ne indicano l'impiego anche in clinica umana: esso può, specie se associato ad altre prove funzionali (prove della diluizione e della concentrazione), fornire gli indici più delicati e precisi per la valutazione quantitativa della funzione e della disfunzione del rene, sia in toto, sia nelle sue sezioni considerate.

CONCLUSIONI E RIASSUNTO.

1) Il rene degli animali superiori esercita sopra una miscela di un « colore tubulare » e di un « colore glomerulare » un'azione di separazione il

cui tipo è caratteristico per la miscela adottata e per le condizioni di funzionalità renale.

2) Il coefficiente di separazione della miscela (rapporto massimo nell'urina secreta fra concentrazione del colore glomerulare e concentrazione del colore tubulare) indica il rapporto di equilibrio fra funzionalità dei glomeruli (azione di filtrazione) e funzionalità dei tubuli renali (azione propria di secrezione).

Tale coefficiente si altera corrispondentemente al variare dell'equilibrio fra funzione dei tubuli e funzione dei glomeruli renali.

3) Il metodo delle miscele di colore dà la possibilità di studiare sperimentalmente da un nuovo punto di vista (duplicità della funzione renale) la attività del meccanismo di eliminazione renale ed il punto d'attacco renale dei diuretici.

4) Viene indicato un nuovo metodo per colorimetrare contemporaneamente due colori in un solo campione di urina.

BIBLIOGRAFIA.

(1) GHIRON. Atti XXXIV Congresso di Medicina Interna, 1928.
(2) CUSHNY. *The secretion of urine*. Longmans, London, 1917.
(3) LIANG. Pflüger's Archiw, Bd. 222, S. 271, 1929.
(4) HOBER. Ibid., Bd. 224, S. 62, 1930.
ID. *Die physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe*. Berlin, 1926.
(5) ORZECHOWSCHY. Pflüger's Archiw, Bd. 225, S 104, 1930
(6) SCHEMINZKJ. Ibid., Bd. 221, S. 641, 1929.
(7) STEFFANUTTI. Ibid., Bd. 226, S. 148, 1930
(8) SCHLAYER. Dtsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 101, 1910, e Bd. 102, 1911.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA.
Direttore: prof. A. FERRATA.

I leucociti neutrofili con granulazioni tossiche nel tifo addominale (*)

Dott. M. GAVAZZENI e Dott. L. BELTRAMETTI.

Le alterazioni che nel protoplasma dei leucociti granulosi si possono presentare sono svariate e gli Autori che se ne occuparono sono numerosi (Deganello, Schur e Loewi, Hirschfeld, Adler, Schleip, Hitmair, Weidemreich, Stendtner, Schulten, Naegeli, Cesaris-Demel, Türch, Heissen, Palger, Gloor, Freifeld, Matis, Stchedrowtzky, Pick e Rabinowitsch, ecc.).

Le ricerche vennero eseguite con metodi diversi e in svariate condizioni patologiche e sperimentali, ed è precisamente nelle malattie infettive che vennero con maggior frequenza osservate (accanto a modificazioni nella

(*) Il lavoro è stato eseguito a parità di collaborazione.

forma del nucleo e nei caratteri del protoplasma) variazioni nelle granulazioni stesse.

I reperti riscontrati dai vari Autori furono molteplici; la interpretazione che più comunemente venne data al fenomeno fu quella di considerare tali modificazioni come l'espressione di un danneggiamento della costituzione e dei costituenti della cellula da parte di sostanze tossiche di varia natura e di varia origine: granulazioni tossiche, granulazioni tossico-degenerative, granulazioni infettive-tossiche, granulazioni patologiche. Le ipotesi con cui vennero interpretate le variazioni di assunzione di colore furono basate sulla teoria delle combinazioni chimiche (formazione di sali, processi di soluzione).

In questi ultimi anni è stato elaborato un metodo nuovo per lo studio e l'osservazione delle granulazioni cosidette tossiche dei leucociti. Pischinger, partendo dalle osservazioni di Bethe e ricercando l'influenza che il pH di un liquido colorante esercita sulla colorazione stessa, ha constatato che le proteine e i tessuti vanno incontro ad una rapida perdita del potere di legare il colore quando il liquido colorante presenta una data concentrazione degli ioni (H+). In rapporto con la carica positiva o negativa di una sostanza proteica si avrà da parte di questa tendenza ad assumere rispettivamente colori acidi o basici.

Partendo da queste acquisizioni Mommsen eseguì la colorazione di strisci di sangue con soluzioni Giemsa tamponate, a pH diverso: potè così constatare che i globuli bianchi hanno tendenza ad assumere i colori acidi (eosina) quando il pH del liquido colorante aumenta, mentre quando il pH diminuisce gli elementi assumono con maggior facilità i colori basici (bleu metilene). Mommsen, usando soluzioni di Giemsa ad acidità progressivamente crescente, ha constatato che nei leucociti normali i granuli non assumono più il colore quando il liquido colorante presenta un pH = 5,4: il protoplasma si colora in rosa delicato omogeneo; il nucleo spicca per la sua colorazione bleu violetta con marcato risalto della fine struttura nucleare.

Quando invece lo striscio vien fatto con sangue di malato allora è dato di osservare nell'interno del protoplasma dei puntini fini o un po' più grossolani (sempre più piccoli dei granuli sudanofili) colorati in bleu violetto e in numero variabile: talora si può arrivare a modificazioni così fini da essere visibili solo dopo esser stati messi a fuoco con cura. Queste granulazioni vengono indicate come patologiche (tossiche) e tutti i leucociti contenenti tali granuli vengono designati insieme come cellule a granulazioni tossiche.

Mommsen ha eseguito la ricerca di queste granulazioni in molte malattie specialmente infettive, ed ha constatato che la modificazione dei granuli non rappresenta nulla di specifico; che essa si verifica in moltissime malattie; che è possibile molte volte con ricerche in serie seguirne l'evoluzione, la quale non decorre parallela alle modificazioni segmentarie del nucleo e si può esprimere con una curva il cui acme è raggiunto generalmente quando la infezione viene superata dall'organismo; che la loro com-

parsa è minima in casi in cui manchino le difese organiche; che cellule mature e cellule giovani compartecipano in misura quasi uguale alla formazione di elementi patologicamente granulati, ecc. Mommsen concluse che la ricerca delle granulazioni tossiche dei leucociti presenta un notevole interesse.

Per quanto concerne l'origine di questi granuli l'A., basandosi sulle osservazioni di Moulin, Neumann, Hirschfeld e Hitmair, Philippsborn, Gloor, ecc., è portato a considerare le granulazioni tossiche non come un fenomeno vitale, nè tanto meno come un prodotto artificiale causale, ma come la conseguenza di un fenomeno che si svolge in condizioni determinate in modo regolare. Infatti si può pensare che le modificazioni della reazione attuale del sangue consecutive alla febbre e la messa in circolo di sostanze eterogenee e tossiche determinano nell'interno della cellula leucocitaria variazioni nella sua struttura fisico-chimica, con formazione di punti isoelettrici diversi (dipendenti da protidi diversi) o con la creazione di punti e zone ad anioni ed a cationi diversi, con diversa affinità verso la sostanza colorante tamponata.

Viene in tal modo a cadere — come sostiene il Mommsen — la nozione di neutrofilia dei vari costituenti dei leucociti nel senso assoluto: essa persiste immutata, ma solo in senso relativo, quando gli strisci di sangue vengono trattati con le solite soluzioni coloranti, le quali hanno un pH oscillante intorno a 6,0. Se il pH della soluzione colorante varia, i diversi componenti della cellula si orienteranno verso l'acidofilia o verso la basofilia.

Il metodo che Mommsen ha seguito per la colorazione degli strisci è il seguente:

1) fissazione dei preparati con alcool metilico purissimo per 4 minuti. (Gli strisci devono esser molto sottili ed omogenei e devono venir essicati rapidamente; non devono essere più vecchi di 2-3 settimane);

2) colorazione con soluzione colorante Giemsa a pH = 5,4. Per ottenere questa si prepara la soluzione tampone mescolando in pallone tarato a 1000 cmc. 21,6 di soluzione n/10 di idrato sodico e cmc. 27,0 di soluzione n/10 di acido acetico: indi si porta a 1000 con acqua distillata. Questa soluzione-tampone dura per 4-6 settimane; invecchiando tende a modificare la propria reazione verso l'alcalinità. Prima di usarla è sempre bene determinarne il pH ed eventualmente correggerlo. Ad ogni cmc. di soluzione-tampone si aggiungono tre goccie di Giemsa della Ditta Hollborn (Grübler Nachf. - Lipsia). I preparati di sangue vengono colorati con tale soluzione per 1 ora (il tempo non ha importanza, dato che non esiste la possibilità di ipercolorazione); si può protrarre la colorazione anche per 2 ore e più. Per evitare dei precipitati sul preparato la colorazione deve esser fatta con lo strato verso il basso in modo che la soluzione colorante lo lavi dal basso. Le colorazioni si fanno a temperatura ambiente: va evitata assolutamente l'incidenza diretta del sole sulle vaschette coloranti;

3) lavaggio del preparato con soluzione-tampone allungata a parti uguali con acqua distillata;

4) essicamento rapido del vetrino con esposizione a forte corrente d'aria oppure con carta assorbente;

5) osservazione con immersione ad olio di cedro e con oculare a forte ingrandimento.

Di questo metodo si sono serviti pure gli Autori che si sono occupati dell'argomento.

Nella tbc. polmonare è stato concordemente rilevato, dai vari Autori che hanno eseguito ricerche (Zaneff, Gorter, Van Brero, Puntoni e Belli), l'esistenza di un rapporto fra numero dei granuli tossici e carattere delle lesioni.

In svariate malattie infettive nei bambini il Pachioli — pur avendo riscontrato la costante presenza di granuli — non ha potuto ottenere risultati sicuri sia diagnostici che prognostici tali da giustificare dal lato pratico l'adozione di tale metodo di colorazione, e non ha potuto provare che l'abbondanza delle granulazioni sia da mettere in rapporto — come vuole il Mommsen — con una vivace capacità reattiva da parte dell'organismo. In questo modo concludono pure Matis, De Castro Freire, Naegeli; secondo quest'ultimo il numero rilevante di granulazioni esprimerebbe soltanto una maggior o minor gravità dell'infezione.

***

Noi abbiamo voluto portare la nostra osservazione nel tifo addominale, non limitando la ricerca e la numerazione dei leucociti con granulazioni tossiche ad un solo momento della malattia, ma seguendo un certo numero di pazienti per tutto il periodo della affezione, con l'intento di condurre una osservazione sistematica e prolungata delle granulazioni tossiche, della loro percentuale, della loro frequenza e del loro comportamento, e allo scopo di stabilire se realmente si possa attribuire a tale metodo di ricerca il significato e l'importanza diagnostico-prognostica che Mommsen ed altri autori gli hanno attribuito.

A tal fine abbiamo seguito scrupolosamente il metodo originale di Mommsen ed abbiamo eseguito ricerche in serie con conteggio ogni 5 giorni a 16 pazienti, uomini e donne (con emocultura positiva per il tifo) a partire dai primi giorni di malattia fino al suo termine, tenendo conto dell'andamento generale, di svariati rilievi clinici e dell'esito della malattia stessa. Abbiamo portato la nostra attenzione non solo al numero dei granulociti con gr. ts., ma anche al numero, alla grossezza, all'intensità di colore delle granulazioni e alla forma del nucleo.

Nelle tabelle seguenti vien riportata solo una parte dei dati (formula sanguigna, percentuale dei leucociti neutrofili con granulazioni tossiche) in base all'osservazione limitata alla 40ª giornata di malattia, essendo troppo lungo e non sempre facile esprimere numericamente e graficamente tutte le particolarità sulle quali abbiamo fermato la nostra attenzione (v. Tabelle).

Giorno di malattia	10a GIORNATA								15a GIORNATA								20a GIORNATA								25a GIORNATA							
Formula leucocitaria	Neutrofili								Neutrofili								Neutrofili								Neutrofili							
Casi osservati	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck
I	19	38	33,3	4	—	14	25	—	33	20	62,2	4	—	22	21	—	50	8	86,2	5	—	17	20	—	49	5	90	11	—	12	22	—
II	21	45	31,8	2	—	8	24	—	31	33	48,4	1	—	12	23	—	52	10	83,8	1	—	18	19	—	49	4	92,4	1	—	25	21	—
III	19	41	31,6	1	—	15	24	—	32	26	55,1	1	-	16	25	—	52	7	88	1	—	19	21	—	40	11	78,4	2	—	20	26	1
IV	22	31	41,5	1	—	22	24	—	36	18	66,6	1	1	22	22	—	47	4	92	1	-	21	27	—	41	4	91	2	—	25	27	1
V	18	43	29,2	1	-	14	24	—	32	27	54,2	1	—	17	23	—	49	6	89	1	—	22	22	—	39	9	81,2	1	—	26	25	—
VI	19	37	33,9	1	1	18	24	—	30	30	50	1	—	19	20	—	59	3	95,1	—	—	20	18	—	56	5	91,8	1	—	21	17	—
VII	25	32	43,8	1	1	17	24		34	23	59,6	1	—	20	22	-	49	7	87,5	1	—	23	20	—	45	7	86,5	1	-	22	24	1
VIII	21	39	35	1	1	10	28	—	29	26	52,7	1	—	16	26	—	43	4	91,4	1	—	29	21		30	21	58,8	3	—	16	28	2
IX	25	34	42,3	1	—	15	25	—	36	19	65,4	1	1	16	27	—	57	1	98,2	1	-	15	25		45	3	93,7	2	-	22	26	2

Giorno di malattia	30a GIORNATA								35a GIORNATA								40a GIORNATA							
Formula leucocitaria	Neutrofili								Neutrofili								Neutrofili							
Casi osservati	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck
I	35	13	72,9	12	—	17	23	—	23	27	46	14	—	15	20	1	14	40	25,9	11	—	14	21	—
II	57	1	98,2	3	—	19	20	—	45	19	70	2	—	15	19	—	33	28	54	3	—	15	20	1
III	40	13	75,4	8	—	16	23	—	12	38	24	5	—	21	24	—	8	46	14,8	4		17	25	—
IV	21	28	42,8	8	1	20	21	1	15	35	30	7	—	19	23	1	12	41	22,6	7	—	17	23	—
V	38	12	76	1	—	25	24	—	29	20	59	4	—	24	23	—	17	37	31,4	3	—	21	22	-
VI	49	9	84,4	9	—	15	18	—	11	48	18,6	10	—	15	15	1	9	48	15,7	10	—	16	17	—
VII	30	22	57,6	8	—	12	28	—	21	33	38,8	7	—	14	25	—	15	36	29,4	9	—	16	24	—
VIII	20	29	40,8	6	—	21	23	1	16	32	33,3	10	—	17	24	1	7	43	14	11	—	17	22	—
IX	33	21	61,1	6	—	15	24	1	39	12	76,4	9	—	19	20	1	32	21	60,3	10	—	16	21	

Giorno di malattia	10a GIORNATA							
Formula leucocitaria	Neutrofili							
Casi osservati	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck
I	9	43	17,3	1	0	24	23	0
II	12	52	18,7	1	—	8	27	—
III	10	45	18,1	3	1	18	23	—
IV	17	41	29,3	1	1	17	23	—
V	14	45	23,7	—	1	20	20	—
VI	15	44	25,4	1	—	18	22	—
VII	23	38	37,7	1	—	12	26	—

Giorno di malattia	15a GIORNATA							
Formula leucocitaria	Neutrofili							
Casi osservati	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck
I	11	37	22,8	2	0	24	26	—
II	30	30	50	1	—	12	27	—
III	23	33	41	2	1	19	12	—
IV	20	21	58,8	4	—	25	20	—
V	24	36	40	1	—	19	20	—
VI	38	19	66,6	—	—	18	25	—
VII	39	25	60	1	—	15	20	—

Giorno di malattia	20a GIORNATA							
Formula leucocitaria	Neutrofili							
Casi osservati	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck
I	50	7	87,7	3	-	15	25	—
II	50	6	89,2	—	—	28	16	—
III	46	7	86,7	4	—	20	23	—
IV	50	8	86,2	2	—	24	16	—
V	47	3	94	3	—	24	23	—
VI	52	8	86,6	1	1	16	21	—
VII	50	12	80	1		22	15	—

Giorno di malattia	25a GIORNATA							
Formula leucocitaria	Neutrofili							
Casi osservati	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck
I	51	10	83,6	4	—	11	2,	—
II	47	6	88,6	3	—	23	20	1
III	40	11	78,2	11	—	25	14	—
IV	34	22	60	3	—	23	18	—
V	32	10	76,1	6		27	23	2
VI	35	23	60	1	—	22	19	—
VII	62	8	91,1	1	—	20	11	—

Giorno di malattia	30a GIORNATA							
Formula leucocitaria	Neutrofili							
Casi osservati	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck
I	28	30	48,2	6	—	16	20	—
II	46	8	85,1	3	—	20	22	—
III	36	13	73,4	10	—	22	19	—
IV	22	39	36	3	—	16	20	—
V	26	18	59	5	—	25	25	1
VI	26	28	48,[illegible]	2	—	22	22	—
VII	60	10	85,[illegible]	—	—	14	16	—

Giorno di malattia	35a GIORNATA							
Formula leucocitaria	Neutrofili							
Casi osservati	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck
I	20	36	35,7	6	—	17	21	—
II	31	27	53,4	4	1	15	2[illegible]	
III	12	28	30	14	—	27	18	1
IV	14	51	21,5	6	—	12	17	-
V	17	35	32,6	5	-	17	26	—
VI	16	44	26,6	3	—	20	17	-
VII	55	16	77,4	1	-	16	11	1

Giorno di malattia	40a GIORNATA							
Formula leucocitaria	Neutrofili							
Casi osservati	con granuli	senza granuli	Percentuale	Eosinofili	Basofili	Monociti	Linfociti	Cellule di Turck
I	10	53	15,8	5	1	18	22	1
II	15	46	24,5	3	—	12	21	—
III	9	46	16,3	10	—	13	22	—
IV	7	60	10,4	5	1	10	17	—
V	15	49	23,4	7	1	9	19	—
VI	4	61	6,1	5	1	15	24	
VII	41	25	62,1	2	—	14	17	1

L'osservazione dei dati riportati nelle tabelle e di altri dati sui quali ci siamo soffermati permette di desumere quanto segue.

Nel tifo addominale il numero di leucociti neutrofili con le cosidette granulazioni tossiche è alto. I leucociti, nel cui protoplasma si trovano tali granulazioni, hanno per lo più un nucleo bilobato e disposto in forma di ferro di cavallo. In base alla loro grossezza i granuli si possono dividere in grossi e fini; i grossi sono relativamente scarsi e l'enorme maggioranza è rappresentata da quelli fini: tali granuli sono presenti nell'interno del protoplasma in quantità diversa e sono tanto più numerosi quanto maggiore è il numero dei leucociti neutrofili alterati; anche l'attività tintoriale loro è più spiccata di quando si trovano in scarso numero.

Nel tifo addominale la percentuale dei leucociti con gr. t. è molto alta, tanto da raggiungere in molti casi anche il 98 per cento. Se si confrontano queste cifre con quelle ottenute da altri autori nelle più svariate malattie infettive si nota come solo nel tifo si giunga a percentuali tanto alte. A tali cifre si giunge però progressivamente; il numero dei leucociti con gr. t. è relativamente basso nella prima settimana, si innalza poi rapidamente per raggiungere il massimo verso la terza settimana, per decrescere in seguito più o meno lentamente. Anche a convalescenza inoltrata non abbiamo potuto notare la scomparsa assoluta delle granulazioni. Si ottiene nel complesso anche per il tifo, come per molte altre malattie infettive, una curva che, innalzatasi rapidamente, va poi molto lentamente crescendo. Generalmente nelle malattie infettive si ha la massima percentuale di leucociti con gr. t. verso la fine della malattia: invece nel tifo addominale i leucociti presentanti gr. t. compaiono in numero rilevante in un periodo relativamente precoce ed alla malattia si accompagnano per tutta la sua durata. Non è dato però di rilevare che esista — come vuole Mommsen — un rapporto netto fra gr. t. e poteri di difesa dell'organismo, e la presenza in scarso numero di leucociti alterati non depone, almeno nel tifo addominale, per una scarsa e debole attività dell'apparato leucocitario di difesa.

I casi da noi osservati erano persone di sesso ed età diverse e in condizioni generali le più svariate: nessuno di tali casi è venuto a morte, ma la malattia si presentò in ognuno di essi con caratteri diversi di gravità e di decorso: in tutti i casi, ciononostante, si è osservato un comportamento dei leucociti con gr. t. pressochè uniforme. Così non si è potuto rilevare l'esistenza di rapporti fra numero di leucociti alterati e enterorragie, complicanze svariate; così la somministrazione di sostanze medicamentose varie, le oscillazioni della temperatura, ecc., non hanno dato — in base a esami comparativi — variazioni degne di nota nel numero dei leucociti alterati. Nessun rapporto infine è stato ritrovato fra numero globale dei leucociti del sangue e percentuale di neutrofili con gr. t.

Dal complesso di questi rilievi si può concludere che nel tifo addominale i neutrofili con gr. t. presentano un particolare comportamento che differisce in parte da quello delle altre malattie infettive, inquantochè la percentuale dei leucociti alterati appare alta in periodo di malattia non molto avanzato e indipendentemente dallo stato generale del paziente e dalla gra-

vità o meno del processo morboso. Verso la fine della malattia si nota diminuzione della percentuale dei neutrofili alterati, con variazioni di numero e grossezza dei granuli. Una completa scomparsa non è rilevabile neppure in periodo di convalescenza molto avanzata.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno fatto uno studio dei leucociti neutrofili con granulazioni tossiche e ne hanno seguito sistematicamente il comportamento nel tifo addominale. Hanno osservato che la percentuale di leucociti neutrofili con gr. t. è molto alta in questa malattia; essa appare alta in periodo di malattia non molto avanzato, indipendentemente dallo stato generale del paziente e dalla gravità o meno del processo morboso; verso la fine della malattia si ha diminuzione della percentuale dei neutrofili con gr. t. e la loro persistenza si protrae in periodo di convalescenza molto inoltrato.

BIBLIOGRAFIA.

(Viene riportato solo quanto riguarda il metodo Mommsen).

MOMMSEN. Klin. Woch., 1926, n. 19.
ID. Jaharb. f. Kinderh., 1927, vol. 116, pag. 293.
ID. Folia Haematologica, 1927, vol. 33.
ID. Zeit. f. d. g. exp. Med., 1929, vol. 65, pag. 287.
ID. Klin. Woch., dicembre 1929.
ZANEFF. Arch. f. Kinderh., 1929, vol. 92, pag. 193.
GLOOR. *Die Klinische Bedeutung ecc.* Thieme, Lipsia, 1929.
DE CASTRO FREIRE. C. R. Soc. Biol., 1930, vol. 105, pag. 807.
GORTER. Rev. Franç. de Péd., 1929, vol. 5, pag. 1.
PACHIOLI. Clinica e Igiene Infant., 1931, vol. 6, n. 3.
PUNTONI e BELLI. Ospedale Magg., 1931, vol. 19, pag. 343.

III.

Anemia grave ipocromica criptogenetica

per il prof. Giovanni Antonelli
Primario medico nel Policlinico Umberto I
e docente di Clinica medica nella R. Università di Roma.

Nel vasto campo degli stati anemici non è ancora possibile adottare una classificazione che permetta d'inquadrare nel modo più completo tanto le forme cliniche oramai classiche e come tali universalmente riconosciute quanto alcuni tipi morbosi meno frequenti, la cui figura nosografica si allontana o per l'intensità o per la differente associazione dei sintomi dai quadri fino ad oggi più nettamente definiti. Anzi bisogna riconoscere che l'esperienza, a mano a mano che si arricchisce di nuove acquisizioni cliniche, va mettendo sempre più in evidenza i difetti delle vecchie classificazioni. Di qui lo sforzo degli autori per raggruppare gli stati anemici in quadri il più possibilmente comprensivi, valorizzando al massimo ora il criterio etiologico, ora il patogenetico, ora quello di ordine strettamente morfologico, ora il criterio anatomo-clinico, ora, il più spesso, più criteri insieme. Secondo Ferrata, ad esempio, che si ispira prevalentemente al criterio patogenetico e morfologico, le oligoemie riconoscono due fattori: l'uno essenzialmente ematico, periferico, emolitico; l'altro centrale, organico, mieloide, o mielotossico. Egli divide perciò le anemie in: a. periferiche emolitiche, mielotossiche e mielotisiche. La spiccata ipocromia è caratteristica della clorosi; l'ipercromia delle anemie a tipo pernicioso; nella maggior parte delle altre oligoemie la diminuzione dell'emoglobina è proporzionale al diminuito numero degli eritrociti. Egli aggiunge però che gli schemi da lui enunciati hanno soltanto valore di orientamento e non segnano che punti di riferimento per lo studio delle emopatie.

Naegeli divide le anemie da un punto di vista eziologico-patogenetico in: *a*) a. endogene costituzionali (ittero emolitico, clorosi, speciali forme di anemie nei bambini con contemporaneo infantilismo, microcefalia o abnorme pigmentazione); *b*) determinate anemie costituzionali, che hanno luogo per l'azione di fattori esterni capaci di modificare le proprietà organiche; così per effetto delle alterazioni endocriniche si possono avere modificazioni organiche rispetto agli agenti esterni (m. di Addison, ipotireosi, distrofia adiposo-genitale, ecc.); *c*) anemie propriamente esogene, cioè la maggior parte delle anemie, come le post-emorragiche, le neoplastiche, le settiche, l'anemia saturnina, ecc. In linea sintetica l'autore stesso ritiene come la più logica la distinzione delle anemie in a. mielogene primitive ed a. mielogene secondarie. Fra le prime, in cui esiste una malattia del midollo delle ossa,

egli include l'a. perniciosa, la clorosi, ed altri disturbi delle secrezioni interne. Nelle a. mielogene secondarie, che si producono per effetto di processi patologici in altri organi, influenzanti la funzione del midollo osseo, si tratta di alterazioni indirette dell'ematopoiesi: a questo gruppo sono da ascriversi, secondo Naegeli, tutte le altre anemie secondarie (tubercolosi, carcinoma, sepsi, ecc.).

Pappenheim e Türk propongono una classificazione basata pure su principi patogenetici. Sonnenfeld distingue 2 grandi categorie: 1) anemie da aumentata distruzione del sangue (secondo Holler: a. emolitiche, a. primarie emopatiche od emotisiche, e probabilmente le a. iperrigenerative); 2) a. da diminuita formazione del sangue (secondo Holler: a. midollari, mielopatiche, mielotisiche, iporigenerative, a. aplastiche). Ad esse si possono avvicinare, come sottogruppo, la clorosi e le anemie infantili. Anche Kraus, v. Bergmann e Zondek propongono nelle malattie del sangue il modo di considerarle dal punto di vista funzionale.

Come si rileva da questi pochi cenni, non è ancora unanime l'accordo degli autori circa il modo migliore di classificare le varie anemie, ed ognuna delle classificazioni proposte non può avere che il valore di una sistemazione nosografica provvisoria e suscettibile di modificazioni ulteriori, sia e soprattutto in rapporto alle nuove conoscenze di ordine etiologico e patogenetico, sia a quelle di ordine clinico, tanto più possibile oggi in quanto le emopatie vengono analizzate e studiate con criteri più rigorosi. La distinzione, ad esempio, delle anemie essenziali o primitive rispetto alle sintomatiche o secondarie è puramente artificiosa, e può esser mantenuta fino a che non saranno scoperti i veri agenti causali delle anemie impropriamente chiamate essenziali. D'altra parte l'esperienza dimostra che la criptogenesi non è propria soltanto dell'anemia perniciosa, della clorosi, di alcune anemie emolitiche, ecc., come è universalmente ammesso, ma è propria anche di alcune emopatie non perfettamente inquadrabili nei tipi più noti, o tutt'al più aventi con essi delle analogie cliniche od ematologiche, non tali però da costituire una completa identità nosografica. Per tali considerazioni ritengo opportuno illustrare una forma morbosa, che ho avuto occasione di studiare personalmente, e che credo rappresenti per i suoi caratteri un tipo relativamente autonomo tra le forme finora note e classificate.

Storia clinica. — P. D., di a. 40; coniugato; forte mangiatore e bevitore talvolta smodato. Madre morta in giovane età, in seguito ad intervento chirurgico sull'addome. Nato a termine e senza l'ausilio di speciali manovre ostetriche; allattato al seno materno; normalmente alimentato e cresciuto in buone condizioni di salute. Nega i comuni esantemi dell'infanzia, e qualsiasi altra malattia di una certa entità fino all'età di 20 anni; fu allora assunto in servizio militare, che disimpegnò regolarmente. Durante il servizio stesso fu talvolta ricoverato in ospedale per disturbi a carico dell'apparato digerente. Si è coniugato 2 volte; dalla prima moglie ebbe 5 figliuoli, fra i quali una coppia gemellare, tutti morti in tenera età; dalla seconda 2 figliuoli, viventi in buona salute; nessun aborto. In zona di guerra, nel 1916, contrasse infezione malarica, durata circa un mese. Ha esercitato prima il mestiere di vetturino e dal febbraio dello scorso anno quello di facchino presso una tipografia. Nega lues ed altre malattie veneree. Non ha mai avvertito particolari disturbi prima dell'attuale infermità.

La malattia ultima si è iniziata nel dicembre u. s. coi seguenti disturbi: febbre piuttosto elevata (talora fino a 39°), per lo più notturna, che si ripeteva quasi quotidianamente; dolori alle tibie talvolta acutissimi; vertigine e senso di ronzio agli orecchi;

qualche cefalea. Intanto il paziente deperiva giornalmente, si sentiva sempre più mancare le forze e perdeva progressivamente il suo abituale colorito, fino a uno spiccato pallore della cute e delle mucose. Oltre a ciò avvertiva diminuzione progressiva dell'appetito, e andava soggetto a conati di vomito o ad accessi di vomito vero e proprio, raramente a diarrea. Entra nel reparto da me diretto (Ospedale di S. Spirito - Sala Genga) il 29 febbraio 1928.

E. O.: condizioni generali mediocri; intenso pallore della cute e delle mucose a tonalità giallo-verdestra; tinta subitterica delle sclere; chiazze di vitiligine al torace ed alle regioni lombari. Nutrizione scaduta; nulla a carico dell'apparato scheletrico. Lingua scarsamente impatinata, umida; polso molle, uguale, ritmico (90); notevole dispnea di frequenza.

Apparato respiratorio: nulla di notevole, salvo, all'ascoltazione, un certo prolungamento della fase espiratoria alla sommità dell'emitorace destro e sibili diffusi su tutto l'ambito.

Cuore: debordamento lieve a destra dello sterno, confine sinistro normale; null'altro di notevole. Netto rumore di trottola nella fossa sopraclaveare destra.

Addome trattabile e indolente: fegato modicamente debordante; milza in alto all'8ª costa, in basso lievemente debordante dall'arco; rene mobile destro.

Urine: assenza dei comuni elementi patologici.

2-III-1928. — *Esame del sangue*: gl. r. 2.400.000; Hb 24; v. glob. 0,50; gl. b. 11.000. Formula leucocitaria: polimorfonucleati neutrofili 56 %; eosinofili 1 %; mastzellen 1 %; monociti 25 %; linfociti 14 %; metamielociti 3 %.

All'esame morfologico: anisocitosi e poichilocitosi modiche; rari policromatofili ed eritroblasti; a carico della serie bianca, presenza di qualche mononucleato coi caratteri dell'emocitoblasto.

4-III. — Esame delle fecce negativo per la presenza di parassiti, uova di parassiti e di sangue.

Wassermann negativa.

L'infermo avverte frequenti dolori lungo le tibie. Quotidiane modiche elevazioni di temperatura (temp. ascellare massima 38°,2 nelle prime ore della sera) a tipo remittente o intermittente.

8-III. — Il bordo inferiore del fegato è palpabile a 3 dita dall'arco costale.

10-III. — Si pratica, con le dovute cautele, una puntura della milza. L'esame del *succo splenico* fa rilevare quanto segue: globuli rossi in piccola parte ben conservati, in massima disfatti ed ipocromatici; assenza di emazie nucleate, rari policromatofili; molti elementi endoteliali di cui alcuni di aspetto vescicoloso; frequenti eosinofili; molti linfociti; assenza di cellule parassitifere.

13-III. — Nei preparati di sangue trattati con le colorazioni vitali, si rileva la presenza di *emazie a sostanza granulo-filamentosa* nella percentuale del 10 %.

La *resistenza globulare* (determinata col metodo di Hamburger-Viola) risulta: R^3 52; R^2 48.

L'infermo avverte spesso senso di vertigine, e affanno nei lievi sforzi muscolari.

18-III. — *Esame oftalmoscopico* (prof. Mazzantini): papille pallide, a contorni leggermente sfumati; numerose piccole emorragie a fiammella peripapillari.

19-III. — Un'altra determinazione della *resistenza globulare* dà: R^3 52; R^2 44; R^1 38.

25-III. — La milza deborda circa 2 dita dall'arco costale. Fecce di tinta normale. Urine: assenza di albumina, di zucchero, di pigmenti biliari, di urobilina in quantità apprezzabile coi comuni procedimenti; tracce di uroeritrina; nel sedimento pochi leucociti ben conservati e assenza di elementi renali.

26-III. — *Reazione di Hijmans v. d. Bergh*: diretta negativa, sia pronta che ritardata; indiretta positiva (62 al colorimetro di Hellige: mgr. 0,0080 in 1 cc. di siero di sangue).

Nel frattempo le elevazioni febbrili (temp. asc. massima 38°,3) continuano ininterrottamente. Il tumore splenico si accentua sensibilmente (fra 2 e 3 dita dall'arco).

28-III. — *Esame del sangue*: gl. r. 2.600.000; Hb 25; v. glob. 0,48; gl. b. 10.000.

Formula leucocitaria: polimorfonucleati neutrofili 48 %; eosinofili 1,5 %; basofili 0,5 %; monociti 24,5 %; linfociti 17 %; mielociti 4 %; metamielociti 3 %; megacariociti 1,5 %.

Esame morfologico: evidente anisocitosi caratterizzata sia da forme eccedenti il volume normale sia da forme microcitiche; in maggioranza però gli eritrociti dimostrano

medie dimensioni. Scarsissimi policromatofili. Qualche raro grosso macrocito a protoplasma basofilo. Presenza di normoblasti ortocromatici, policromatici e basofili, non che di qualche forma intermedia fra il normoblasto ed il megaloblasto. Assenza di emazie puntate non che di eritrociti con residui di disintegrazione nucleare. Poichilocitosi spiccata.

2-IV. — Nel siero di sangue del paziente si dimostra la presenza di *isoemolisine* nella proporzione di 10 di siero proprio contro 1 di emazie di un soggetto sano. Non sono invece dimostrabili le *autoemolisine* nella proporzione di 10 di siero proprio contro 1 di emazie proprie deplasmizzate e lavate in soluzione fisiologica.

7-IV. — Si ripete la *r. di Hijmans v. d. Bergh*, col seguente risultato: diretta negativa, sia pronta che ritardata; indiretta positiva (68 al colorimetro di Hellige: mgr. 0,0065 in 1 cc. di siero).

La milza deborda 3 dita.

10-IV. — Accesso febbrile prolungato col massimo a 40°,4, preceduto da brivido e seguito da modica sudorazione; tinta della cute a tonalità più nettamente giallastra.

Astenia generale; ambliopia.

Cure arsenicali e chininiche senza alcun risultato importante sul quadro morboso.

7-V. — *Esame del sangue*: gl. r. 2.800.000; Hb 25; v. glob. 0,44; gl. b. 10.000.

La febbre, dopo un periodo di minore intensità, si intensifica di nuovo, assumendo un tipo subcontinuo col massimo a 40°,2, salvo qualche intermittenza, dal 15/6 al 22/6, insieme con vomito, diarrea profusa, polso piccolo (fra 114 e 130), dispnea di frequenza, tinta cerea della cute, sensibile riduzione del tumore di milza.

Nuovo esame di sangue (17/6): gl. r. 1.680.000; Hb 20; v. glob. 0,59; gl. b. 6000. Formula leucocitaria: polimorfonucleati neutrofili 68 %; monociti 28 %; linfociti 4 %.

Esame morfologico: poichilocitosi evidente con frequenti schistociti; notevole anisocitosi senza presenza di veri e propri megalociti; assenza di policromatofili e di emazie nucleate.

Si praticano inoltre le seguenti indagini:

Durata dello stillicidio (prova di Duke-Weil) 7'; tempo di coagulazione 9', 30"; retrazione del coagulo irregolare con aspetto ematico del siero soprastante anche dopo 30'.

R. di Hijmans v. d. Bergh: diretta pronta negativa, ritardata debolmente positiva; indiretta positiva.

L'*emocultura* non dà luogo a sviluppo di germi: i terreni rimangono sterili ancora a distanza di 10 giorni dalle semine.

Un ultimo *esame morfologico del sangue* dà: a carico della serie rossa, anisocitosi evidente, costituita in prevalenza da normociti, in minor proporzione da macrociti e microciti; assenza di megalociti propriamente detti; non infrequenti i poichilociti, rappresentati da forme a clava, a pera, a racchetta, a biscotto, a fagiuolo, a virgola, ecc. Le emazie appaiono in maggioranza ortocromatiche, spesso con zona centrale spiccatamente ipocromatica. Non si apprezza la presenza di evidenti policromatofili nè di emazie nucleate, salvo qualche rarissimo normoblasto, che si riesce a mettere in evidenza solo dopo un prolungato esame degli strisci; assenza di megaloblasti. Assenti le emazie con residui nucleari, come anche le emazie a punteggiatura basofila. *Povertà estrema di piastrine.* Quanto ai globuli bianchi, per quel poco che si può desumere dalla visione d'insieme, appaiono notevolmente scarsi, dovendosi scorrere molti campi prima d'incontrarne uno solo. In ogni modo la formula risulta così costituita: polimorfonucleati neutrofili 44 %; monociti 42 %, linfociti 12 %; forme di passaggio 2 %. Assenza di mielociti non che di altri elementi di carattere patologico.

22-VI. Obitus.

Reperto necroscopico (prof. Nazari): anemia universale; chiazze di vitiligo bilaterali simmetriche. Ecchimosi sottocutanea da iniezioni alle coscie. Emorragia sottocongiuntivale; emorragie retiniche multiple bilaterali. Cervello anemico. Sclerosi della diploe della calotta cranica. Miocardio pallido (gr. 365). Aderenze pleuriche discrete bilaterali. Enfisema, congestione ed edema polmonare. Fegato giallo, ocraceo, con tumore cronico duro (gr. 1790). Tumore cronico duro di milza, follicoli non visibili (gr. 420). Reni pallidi grossi d'aspetto nefrotico (gr. 400). Iperplasia delle glandole linfatiche periaortiche. Midollo osseo dell'omero molto duro, rosso in totalità. Sclerosi delle costole. Enterocolite difteroide diffusa con scarse e piccole ulcerazioni della mucosa e infiltrazioni emorragiche.

Reperto istologico. — Ho fatto oggetto delle mie indagini istologiche la maggior parte degli organi, i cui pezzetti sono stati in parte induriti a congelazione, in parte fissati in formolo od in alcool, ed inclusi in paraffina. Per la colorazione dei preparati mi sono servito di molteplici metodi: ematossilina-eosina, van Gieson, Sudan III, Weigert per le fibre elastiche, Perls per la reazione del ferro, Bielschowsky-Maresch per il tessuto reticolare, e qualche altro metodo non utilizzato nella descrizione. Per lo studio delle ossa si è naturamente, in precedenza, proceduto agli ordinari metodi di decalcificazione. Del midollo osseo sono stati anche allestiti numerosi strisci, durante l'esecuzione dell'autopsia. Per la descrizione procederò dagli organi meno significativi a quelli che ritengo abbiano maggiore importanza per l'interpretazione della forma morbosa.

Corteccia cerebrale. Assenza di spiccate alterazioni a carico dei vari strati cellulari, salvo parziali note di carattere regressivo a carico delle cellule piramidali (atrofia, necrosi, rarefazione della cromatina nucleare, degenerazione pigmentaria). Modico turgore dei vasi sanguigni corticali e sottocorticali, e lungo qualche setto, lieve infiltrazione parvicellulare intorno ai vasi stessi.

Cuore. Epicardio fortemente ispessito in alcuni punti. A carico del miocardio, presenza di parziali alterazioni regressive nelle fibrocellule muscolari (atrofia, rarefazione di esse, scomparsa dei nuclei, pigmentazione giallastra, aspetto opaco del sarcoplasma): alterazioni disseminate qua e là nella compagine del muscolo, e più particolarmente evidenti negli strati sottoendocardici. Nei preparati al Sudan III, note di degenerazione grassa assai limitata, e raramente a tutto spessore per la singola fibra muscolare. Endocardio parietale qua e là parzialmente ispessito in forma di piccoli nodi fibrosi.

Polmoni (particolarmente esaminati nei tratti che già macroscopicamente apparivano più alterati). Intensa congestione edematosa del tessuto sottopleurico viscerale. Nei piccoli e medi bronchi lievi fenomeni essudativi e distacco dell'epitelio. I tratti di tessuto polmonare di apparenza normale si alternano con tratti in cui gli alveoli sono ripieni di un essudato fibrinoso od albuminoso con scarsi elementi epiteliali, e con altre zone in cui si rileva abbondante desquamazione dell'epitelio od un essudato fibrino-leucocitario In altri tratti le alterazioni sono meno recenti e consistono in un'intensa vascolarizzazione del tessuto perialveolare con infiltrazione di cellule linfoidi e presenza di un tessuto fibrillare lasso, con intensa suffusione ematica, che oblitera gli alveoli polmonari anche per vasta estensione, sostituendo alla normale struttura del polmone un tessuto connettivale giovane fortemente vascolarizzato e ricco di elementi cellulari. In proporzione i tratti di polmone alterato superano di molto per estensione le zone ove gli alveoli appaiono integri o con essudato recente. Il connettivo neoformato in alcuni punti s'ispessisce in forma di piccole travate di aspetto jalino. Presenza di scarsi accumuli di pigmento antracotico. Forte turgore dei rami dell'arteria polmonare non che delle vene polmonari. In alcune sezioni i focolai d'infiltrazione ematica invadono gli alveoli ed il lume di qualche bronco. In complesso le alterazioni del polmone si riassumono in un processo di *congestione cronica intensa con neoformazione connettivale in fase giovanile e di parziali alterazioni recenti a prevalente tipo di alveolite essudativa.*

Pancreas. Parenchima in generale ben conservato e con normale struttura dei lobuli, degli acini e dei condotti escretori. A carico degli acini, note parziali di necrosi e sfaldamento degli epiteli o di rigonfiamento torbido e rarefazione dei nuclei. Canali escretori spesso gremiti di elementi cellulari, in parte propri e in parte di origine essudativa (a tipo linfoide). Isolotti di Langerhans per lo più ben conservati, salvo in qualcuno di essi lievi alterazioni degenerative, rarefazione degli elementi cellulari e parziale necrosi, associate a parziale e proporzionata sclerosi. Nei preparati al van Gieson si apprezza, ancor meglio che in quelli all'ematossilina-eosina, una certa esuberanza del connettivo interstiziale, che si addensa spesso in isolotti od areole di aspetto talvolta jalino, da cui si spiccano prolungamenti fibrosi avvolgenti i singoli lobuli o gruppi di acini o talvolta sfioccantisi intorno ai singoli acini, in modo da rinserrarli in un cercine più o meno spesso rispetto al normale stroma periacinoso. In altri punti i focolai di neoformazione connettivale sono costituiti da giovani elementi. Lo stroma appare particolarmente ispessito e di aspetto jalino intorno ai condotti escretori. Vene e arterie perilobulari turgide e replete degli elementi sanguigni, con pareti modicamente ispessite; bene evidenti i capillari periacinosi. In complesso dunque: note di *parziale pancreatite cronica interstiziale con scarse alterazioni regressive parenchimali.*

Testicoli. Albuginea normale; struttura dei lobuli e degli acini glandolari ben con-

servata in massima parte; però non mancano qua e là ispessimenti dello stroma sotto forma di travate o di aree connettivali in parte jaline, ricche di elementi fusati non che di vasi e capillari sanguigni, che si diramano in varia direzione. La parete degli acini presenta spesso modico ispessimento ed aspetto jalino, ed è costituita per lo più da un duplice e talvolta da un triplice ordine di cellule endoteliali. Nell'interno degli acini sono riconoscibili i vari strati degli elementi germinativi, dalle spermatogonie agli spermatidi ed agli stessi spermatozoidi. Prevalgono gli spermatociti ben riconoscibili dal caratteristico nucleo fortemente granuloso. Bene individualizzabili anche le cellule del Sertoli. Frequente la presenza di grossi vacuoli a spese degli strati cellulari corrispondenti agli spermatociti; in alcuni di questi elementi evidenti note di cariolisi o di irregolare disposizione della cromatina, ora centralmente ora eccentricamente. Prevale però un certo grado d'iperplasia degli spermatociti, che talvolta invadono la cavità dei tubuli fino quasi ad obliterarla. Particolarmente evidenti e spesso riunite in accumuli le cellule interstiziali, che appaiono per lo più cariche di pigmento giallastro. I vasi sanguigni presentano solo in parte un certo ispessimento della parete con abbondanza di nuclei. In complesso: *iperplasia sia degli elementi germinativi sia delle cellule interstiziali, con parziali alterazioni regressive a carico dei primi, e modica fibrosi interacinosa.*

Capsule surrenali. In complesso appare normale la struttura tanto della sostanza corticale quanto della midollare. Si nota però qualche zona di sclerosi jalina con relativa rarefazione degli elementi parenchimali a carico dello strato glomerulare, e qualche focolaio d'infiltrazione parvicellulare all'intorno delle vene decorrenti nella sostanza midollare. A carico del parenchima, in genere, si rilevano soltanto parziali alterazioni regressive ed a tipo necrotico, specialmente in corrispondenza della zona fascicolata ed in alcuni elementi della zona reticolata non che delle cellule cromaffini. Nei preparati al Sudan III appaiono evidenti le note della degenerazione grassa più o meno disseminata nei 3 strati della sostanza corticale, prevalentemente nello strato glomerulare e reticolare, meno intensamente nella zona fascicolata. La degenerazione è però inegualmente distribuita, investendo intensamente alcuni tratti e relativamente risparmiandone altri; la zona fascicolata è più particolarmente colpita nei tratti che confinano con la zona reticolata. In complesso, dunque: *parziali alterazioni necrotiche e regressive, specie del tipo della degenerazione grassa, prevalentemente a carico dei vari strati della sostanza corticale.*

Reni. Capsula ispessita soltanto in alcuni punti, talvolta in forma di cuneo con l'apice diretto verso la profondità dell'organo. Normali in maggioranza i glomeruli e le rispettive capsule di Bowman, salvo note di atrofia e di sclerosi jalina in alcuni di essi. Evidenti alterazioni regressive (rigonfiamento torbido, aspetto polverulento del protoplasma, rarefazione della cromatina nucleare, degenerazione grassa e necrosi parziale o completa) dell'epitelio dei tubuli contorti. La degenerazione grassa, come dimostrano i preparati al Sudan III, colpisce in misura spiccata le cellule dei tubuli contorti, dei tratti ascendenti delle anse di Henle ed in minor grado dei tubuli retti di primo e di second'ordine. Tali alterazioni sono disseminate qua e là, risparmiando dei larghi tratti di tessuto. Si vedono rare sezioni di cilindri. Nella profondità della sostanza corticale, principalmente lungo i tubuli retti di 1° ordine, si vedono blocchetti disseminati di pigmento ematico, ora extra, ora intracellulari, cioè inclusi nelle cellule fisse del connettivo intertubulare, e a volte lungo la parete e nell'interno dei tubuli stessi, specialmente dove l'epitelio è più fortemente degenerato, o sfaldato od assente. Si notano anche accumuli di pigmento emosiderinico nel lume e nell'epitelio di rivestimento dei tubuli collettori, e nello stesso epitelio dei tubuli contorti, ma per questi ultimi si tratta di rari reperti (dunque, *parziale emocromatosi renale, prevalente nello stroma e nei tubuli a funzione escretrice*). A carico dello stroma renale, si notano rare zone di sclerosi interstiziale in fase non avanzata, ed assenza di focolai infiammatori recenti. Modica iperemia degli strati corticali del parenchima; vasi arteriosi e venosi normali, salvo in qualche punto le note di una lieve endoarterite produttiva. Riassumendo: *prevalgono alterazioni a tipo nefrotico, culminanti nella necrosi parziale o totale specialmente a carico dei tubuli contorti, con note di parziale emocromatosi renale.*

Colon (nei tratti maggiormente alterati all'esame macroscopico). Epitelio di rivestimento e zona marginale della mucosa di aspetto completamente necrotico, così che delle glandole di Lieberkühn è riconoscibile soltanto la struttura del fondo. Il rimanente dei tubi glandolari è disfatto o sostituito dagli elementi dell'essudazione infiammatoria. Nel

fondo dei tratti ove gli strati superficiali della mucosa sono completamente distrutti, si nota la presenza di un essudato fibrinoso commisto a linfociti e leucociti degenerati, con marcate note di carioressi. Lo stroma del tessuto interglandolare presenta un aspetto quasi amorfo, ed è più o meno riccamente infiltrato di elementi linfoidi e di leucociti disfatti. Intensa infiltrazione parvicellulare a carico del chorion, e massimamente spiccata nella profondità della mucosa, con abbondanti detriti nucleari; in altre zone si rilevano evidenti focolai d'infiltrazione ematica, che dissociano gli elementi della trama del chorion, e tendono a farsi strada verso il lume intestinale. Vasi sanguigni abbondanti e turgidi nel tessuto intertubulare, trombizzati e jalinizzati, specialmente in prossimità del fondo delle ulcerazioni. La jalinosi è evidente anche a carico del connettivo nella profondità della mucosa. Intorno ai vasi sanguigni si notano vasti accumuli di cellule d'infiltrazione, che hanno la massima espressione istologica nello spessore della mucosa, ma inviano gittate nello spessore della sottomucosa, insinuandosi tra i fasci del connettivo, e disponendosi anche qui in prevalenza intorno ai vasi sanguigni, che appaiono in gran parte obliterati e spesso con parete fortemente ispessita La muscularis mucosae è per lo più ben conservata, salvo in alcuni tratti dove le fibrille muscolari appaiono dissociate dagli elementi infiammatori, ed in quelli corrispondenti alle zone maggiormente colpite dalle lesioni necrotico-infiammatorie, dove gli elementi muscolari sono completamente distrutti. Nella sottomucosa i vasi sanguigni appaiono spesso gremiti di cellule bianche; altri sono obliterati da trombi in via di organizzazione. Le fibre del connettivo sono fortemente rigonfie e dissociate dall'edema interstiziale, così che gli elementi cellulari propri ne risultano rarefatti. Qua e là sono disseminati accumuli di elementi linfoidi, specialmente negli strati più interni della sottomucosa e in corrispondenza dei tratti ove sono più evidenti le alterazioni della mucosa. I focolai d'infiltrazione infiammatoria formano talvolta degli accumuli a tipo follicolare. L'edema infiammatorio e i focolai d'infiltrazione giungono, pur perdendo gradualmente d'intensità, fin quasi al limite della tonaca muscolare. A carico di quest'ultima non si rilevano alterazioni degne di nota. A carico della sierosa, note di edema e di rigonfiamento delle fibre collagene ed intensa congestione, con focolai sparsi d'infiltrazione di elementi in parte rotondi, in parte fusati.

Glandole linfatiche (periaortiche). Capsula ispessita e fortemente vascolarizzata, con qualche focolaio d'infiltrazione di elementi linfoidi; sepimenti più o meno fortemente ispessiti in forma di travate a decorso irregolare, che si sfioccano intorno all'impalcatura dei seni. Per quanto riguarda il parenchima glandolare, accanto alle note di una netta iperplasia del tessuto linfatico, si rileva anche intensa iperplasia di elementi a tipo endotelioide, in forma di vasti accumuli che tendono all'obliterazione dei seni, oltre alla presenza di focolai d'infiltrazione ematica, che dissociano parzialmente gli elementi del parenchima non che le maglie del reticolo, e tendono ad isolare i follicoli dal tessuto circostante, invadendo in parte gli spazi dei seni perifollicolari. Nello spessore dei follicoli si rinvengono frequenti cellule giganti del tipo megacariocitico. In conclusione: *iperplasia tanto a carico del tessuto linfatico quanto degli elementi reticolo-endoteliali con tendenza all'obliterazione dei seni e vasti focolai d'infiltrazione ematica, che dissociano gli elementi del parenchima e spesso circoscrivono ed isolano i singoli follicoli; ispessimento della capsula e dello stroma.*

Strisci di midollo costale. I globuli rossi dimostrano su per giù le stesse alterazioni di quelle descritte nel sangue periferico *in vivo*: sono però presenti numerosi normoblasti; assenza di megaloblasti. Per quanto riguarda gli altri elementi, si rileva un netto predominio dei mononucleati grandi e delle cellule a tipo linfoide sui granulociti differenziati.

Sezioni di costola (previa decalcificazione). Trabecole ossee ispessite rispetto alle cavità midollari, che in conseguenza risultano proporzionalmente ridotte. Il tessuto midollare presenta un certo grado di fibrosi, in parte lassa, con abbondanza di vasi, capillari e lacune sanguigne, non che di fibrociti e cellule endotelioidi, e costituita da esili fibrille che s'intrecciano in vario senso circoscrivendo maglie piuttosto rade, in parte più densa e costituita da fibre collagene riunite in fasci più spessi. Non si tratta però di una sclerosi diffusa e totale, e pertanto i focolai leuco- ed eritropoietici non rimangono completamente sopraffatti dalla neoformazione connettivale. Vi si rilevano numerosi elementi a tipo linfoide, ora riuniti in accumuli, ora sparsi e disseminati. Presenza di abbondanti elementi cellulari voluminosi o giganti, di cui non pochi contengono

numerosissimi nuclei; molto abbondanti i macrofagi, contenenti granuli e blocchetti di pigmento, in parte ocraceo, in parte brunastro. Il pigmento stesso si trova anche fuori degli elementi cellulari, disseminato nelle maglie del reticolo. A carico dei globuli rossi si nota evidente anisocitosi, con frequenti microciti, schistociti e frammenti globulari. Qua e là presenza di normoblasti e anche di grossi eritroblasti a protoplasma ortocromatico o leggermente basofilo; nel loro insieme non risultano però abbondanti nè raccolti in evidenti nidi eritroblastici; qualcuno di essi presenta segni di frammentazione nucleare. I focolai leucopoietici, costituiti in prevalenza da mielociti e forme di passaggio e in minor misura da leucociti differenziati, non sono frequenti. Si notano piuttosto frequenti accumuli di elementi monocitoidi. In complesso: *osteosclerosi di media intensità; sclerosi del midollo con intensa vascolarizzazione, focolai eritropoietici non numerosi, e leucopoietici relativamente rari, costituiti il più spesso da elementi scarsamente differenziati e sopraffatti da accumuli di cellule del tipo linfoide o monocitico, con abbondanza di cellule giganti per lo più plurinucleate non che di macrofagi pigmentiferi, e presenza di abbondanti residui derivanti dalla frammentazione dei globuli rossi non che di granuli e blocchetti di pigmento ocraceo disseminati nelle maglie del reticolo.*

Nelle sezioni trattate col metodo di Bielschowsky-Maresch, il tessuto reticolare appare in forma di filamenti sottili che s'intrecciano in varie direzioni, circoscrivendo maglie irregolari, entro le quali sono contenuti i vari elementi cellulari sopra descritti, non che gli abbondanti accumuli di pigmento intra- ed extracellulare. La trama del reticolo non è però uniforme, essendo costituita da filamenti che in alcune zone circoscrivono maglie più fitte, in altre areole più ampie, e nel loro insieme formano non di rado un disegno a tipo arborescente. Maggior ricchezza di filamenti si rileva intorno ai vasi ed alle lacune sanguigne, non che alla periferia dei tratti corrispondenti alla neoformazione di tessuto collageno. In genere, alla maggior ricchezza dei filamenti del reticolo corrisponde una maggiore abbondanza di elementi cellulari e viceversa. In conclusione: *modica iperplasia degli elementi del tessuto reticolo-endoteliale, a tipo disseminato.*

Strisci di midollo omerale. A carico della serie rossa, si nota che la maggior parte degli eritrociti maturi sono del tipo ortocromatico, quantunque a scarsa tonalità tintoriale, e appaiono per lo più sfrangiati e di aspetto spinoso; si rileva un'evidente anisocitosi, costituita da frequenti microciti, e una modica poichilocitosi rappresentata specialmente da forme allungate, a pera, ecc. Presenza di frequenti eritroblasti, di cui alcuni con protoplasma policromatofilo o basofilo, e in parte del tipo dei grossi eritroblasti o dei proeritroblasti. In alcuni di essi si rilevano note d'iniziale carioressi; assenza di megaloblasti. Quanto alla serie bianca, le forme di apparenza linfoide e gli elementi del tipo monocitoide sono abbondantemente rappresentati rispetto alle cellule differenziate di derivazione mielocitaria. Non mancano però dei veri aggruppamenti di elementi del tipo metamielocitico. Fra gli elementi indifferenziati se ne vedono anche del tipo emocitoblastico (nucleo con cromatina disposta in forma di finissimo reticolo e presenza di evidenti nucleoli) non che del tipo monoblastico (nucleo con cromatina disposta in forma di esili strie individualizzate e presenza di nucleoli). In un campo si nota anche la presenza di grossi elementi cellulari, stipati gli uni contro gli altri, quasi a formare una pavimentazione, con grosso nucleo rotondo od ovalare, a cromatina disposta in forma di un elegante reticolo a finissime maglie, per lo più con doppio nucleolo ben distinto, protoplasma piuttosto abbondante, nettamente basofilo, da interpretarsi come un nido di cellule indifferenziate, che ricordano da vicino gli elementi endotelioidi, con spiccati caratteri istioidi, per la tendenza alle formazioni sinciziali. Oltre a ciò si nota la presenza di non infrequenti elementi a tipo nettamente endotelioide o fibrocitico. Fra i mielociti e metamielociti, che sono in proporzione relativamente scarsi rispetto agli altri elementi, si nota assenza di eosinofili e presenza di rari basofili. Si rilevano non infrequentemente cellule del tipo megacariocitico, col caratteristico nucleo di aspetto gemmante. Qua e là si vedono sparsi blocchetti o accumuli di pigmento ematico. In complesso, per quanto riguarda gli strisci del midollo omerale, si può concludere per l'esistenza di *un certo grado di ipoplasia granulocitica associata a relativa iperplasia di elementi a tipo endotelioide od istioide, e di una modica attività eritropoietica a tipo ortoplastico.*

Sezioni di midollo omerale (ematossilina-eosina). Già a piccolo ingrandimento si nota la riduzione delle cellule adipose, e la sostituzione ad esse, per vaste zone, di un tessuto riccamente vascolarizzato e costituito fondamentalmente da un'evidente impalcatura connettivale di origine neoproduttiva. A ingrandimenti più forti: si vedono fasci

di fibre collagene intrecciantisi in tutte le direzioni, ricchi di elementi fusati o a bastoncello, circoscriventi aree dove il tessuto è notevolmente più lasso, cioè costituito da esili fibrille che formano un delicato reticolo. Frequente jalinosi dove il connettivo è più adulto e addensato. Il tessuto è attraversato da numerosi vasi arteriosi e venosi non che da lacune sanguigne con endotelio di rivestimento generalmente ben conservato. Qua e là appaiono zone di tessuto osteide. Nelle maglie del tessuto fondamentale sono contenuti in abbondanza gli elementi del sangue, costituiti in massima parte, per quanto concerne la serie rossa, da eritrociti per lo più ortocromatici e di forma normale, ma di differente diametro (anisocitosi), con notevole frequenza di forme microcitiche; meno numerose sono le forme di diametro superiore al normale; mancano megalociti veri e propri. Molte delle emazie presentano scarsa tonalità di colorazione. Modica poichilocitosi prevalentemente costituita da schistociti. Frequenti emazie nucleate del tipo normoblastico, in parte ortocromatiche, in parte policromatofile: anche fra questi elementi si tro-

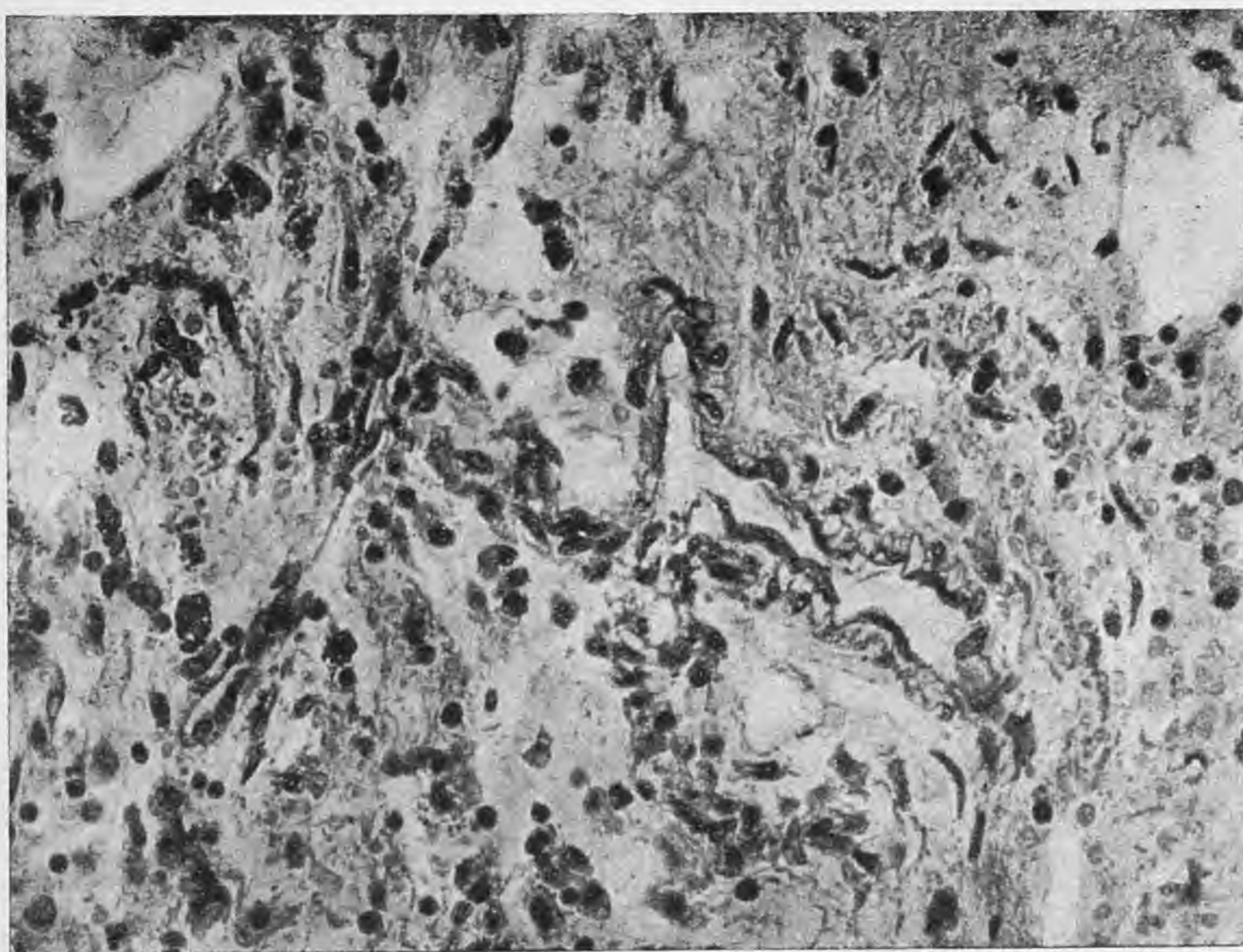



FIG. 1. — Sezione di midollo della diafisi omerale (ematossilina-eosina). Fibrosi del midollo con notevole vascolarizzazione ed iperplasia di elementi cellulari polimorfi, e di fibrociti, ed in parte note di midollo rosso a tipo normoeritropoietico, in sostituzione al normale midollo giallo; blocchetti disseminati di pigmento specie nella metà sinistra della microfotografia.

vano spesso dei grossi eritroblasti a protoplasma policromatofilo ed a nucleo frequentemente eccentrico, o talvolta in via di espulsione, ma non mai veri e propri megaloblasti. Si vedono in qualche punto dei veri nidi eritroblastici. Si riconosce anche qualche proeritroblasto, qualche eritroblasto con doppio nucleo, non che una spiccata basofilia protoplasmatica in alcuni grossi eritroblasti. Con l'evidenza dei focolai eritropoietici fa contrasto la relativa scarsezza dei focolai leucopoietici, per quanto concerne le forme mature e differenziate della serie bianca. Infatti sono poco frequenti i focolai costituiti da granulociti del tipo polimorfonucleato o polinucleato. La serie bianca è in prevalenza costituita da elementi linfoidi e da grossi mononucleati indifferenziati. Evidenti, ma non frequenti, gli aggruppamenti di cellule a tipo monocitoide, non che gli accumuli di altri elementi mononucleati, caratterizzati da un grosso nucleo rotondo o leggermente deformato, con reticolo cromatinico a maglie piuttosto rade, senza evidente nucleolo e

con scarso protoplasma leggermente basofilo Notasi anche la presenza di accumuli di grossi mononucleati con reticolo cromatinico rarefatto al centro e alquanto addensato alla periferia del nucleo, con protoplasma omogeneo, disposti come a formare una pavimentazione (elementi a tipo istioide). Le cellule di aspetto linfoide ora fanno parte degli accumuli leucocitari, ora costituiscono quasi da sole dei piccoli accumuli, ora sono sparse e disseminate nelle maglie del reticolo connettivale, specialmente dove questo è più ricco di elementi cellulari. Qua e là si riconoscono evidenti megacariociti.

Il tessuto fondamentale è ricco di vasi e capillari sanguigni; le sue cellule presentano un notevole polimorfismo; fra esse predominano elementi con nucleo a tipo allungato, ovalare, elissoidale, a virgola, a clava, o globoso o bitorzoluto, talvolta con doppio nucleo, quasi sempre caratterizzato dalla povertà della cromatina che fa loro assumere l'aspetto vescicoloso, salvo nei nuclei molto appiattiti ove la cromatina appare più densa e raccolta in granuli più appariscenti: il protoplasma degli elementi stessi è spesso abbondante e con evidente vacuolizzazione. Presenza di voluminose cellule a nucleo polimorfo o plurinucleate: in qualche elemento gigantesco se ne contano distintamente fino a 6-7 (policariociti); in alcuni vi sono accenni di incipiente picnosi; altre grosse cellule plurinucleate presentano il protoplasma intensamente ossifilo; qualche altra ha un nucleo molto voluminoso, leggermente lobato, che occupa per quasi tutta l'estensione il corpo cellulare. Si vedono anche delle specie di formazioni sinciziali, in cui si contano fino a 10 nuclei e di cui alcune sono cariche di pigmento. Notasi abbondanza di pigmento ocraceo, in parte extracellulare, in parte incluso nei macrofagi; le cellule pigmentifere hanno spesso aspetto poligonale e presentano un nucleo la cui forma varia dal tipo allungato fino alla globosa, bitorzoluta, triangolare, incurvata ad S italica, ecc.; sono spesso accumulate intorno alle lacune ed ai capillari sanguigni. Il pigmento è costituito da granuli o blocchetti di varia grandezza. Si vede qualche macrofago con incipiente inclusione di interi globuli rossi. All'inclusione del pigmento partecipano largamente le cellule endotelioidi e gli elementi fissi del connettivo. I macrofagi pigmentiferi, non che i granuli e blocchetti di pigmento extracellulari sono anch'essi spesso riuniti in larghe zone, specialmente intorno ai vasi e capillari sanguigni. Molti dei vasi sanguigni di piccolo calibro presentano proliferazione dell'endotelio, altri ispessimento della parete. In complesso: *fibrosi neoproduttiva del midollo con abbondante vascolarizzazione; notevole riduzione del grasso e sostituzione ad esso di focolai eritropoietici disseminati; ipocromia ed anisocitosi spiccata, rappresentata prevalentemente da forme microcitiche; abbondante pigmento ocraceo in parte extracellulare in parte incluso nei macrofagi; focolai leucopoietici scarsamente costituiti da granulociti maturi, e per lo più rappresentati da forme immature ed indifferenziate od a tipo monocitoide, focolai a tipo linfoide, e abbondanti cellule giganti, spesso del tipo megacariocitico o policariocitico.*

Nei preparati al van Gieson si confermano le note della rarefazione delle cellule adipose e della intensa proliferazione connettivale, costituita da fasci di fibrille che s'incrociano in tutti i sensi, addensandosi in nodi e cordoni, dai quali partono fibrille più delicate, riunite in fasci più sottili, che si sfioccano alla lor volta in un finissimo reticolo, entro le cui maglie sono disseminati gli elementi cellulari sopra descritti: in complesso *la struttura del midollo è convertita in un tessuto fibro-sclerotico che sostituisce in gran parte il midollo grasso normale.* La riduzione del grasso, ridotto a globetti e cellule adipose sparse qua e là in mezzo al tessuto sclerotico, è confermata dai preparati al Sudan III.

Nei preparati allestiti col metodo di Perls (per la reazione del ferro) risultano, in alcune zone, abbondanti le figure che dimostrano sia la disintegrazione dei corpuscoli rossi, sia i blocchetti e gli accumuli del pigmento ematico sopra descritti.

Nelle sezioni trattate col metodo di Bielschowsky-Maresch appare evidentissima l'iperplasia del reticolo, per l'abbondanza dei filamenti, ora distinti, ora confluenti, ad andamento tortuoso, circoscriventi spazi limitati così da contenere un solo elemento cellulare, o maglie ancor più ristrette incapaci di accoglierlo, ovvero sfioccantisi a pennello. Numerosi gli accumuli di pigmento intra- ed extracellulare entro le maglie del reticolo. La rete dei filamenti è specialmente fitta intorno ai vasi ed alle lacune sanguigne ed alla periferia delle zone ove più spiccata è la neoformazione connettivale. Si nota una certa proporzione tra la ricchezza del tessuto reticolare e l'abbondanza degli accumuli di pigmento libero o dei macrofagi pigmentiferi. Riassumendo: la sclerosi del midollo si associa ad *evidente e diffusa iperplasia del tessuto reticolo-endoteliale, pro-*

porzionata in certo modo alla vascolarizzazione ed alle note di disintegrazione dei globuli rossi e dell'emocromatosi.

Fegato. Nei preparati all'ematossilina-eosina: capsula di Glisson normale; struttura del fegato in rapporto alla disposizione ed all'architettura dei singoli lobuli generalmente ben conservata; normale l'aspetto degli spazi triangolari con le sue formazioni vascolari; normali le venule centrali. Solo in qualche punto si rileva la sostituzione di areole costituite da un tessuto fibrillare lasso ricco di elementi rotondi e di fibroblasti, con accenno a neoformazione di canalicoli biliari, al parenchima epatico, che all'intorno delle

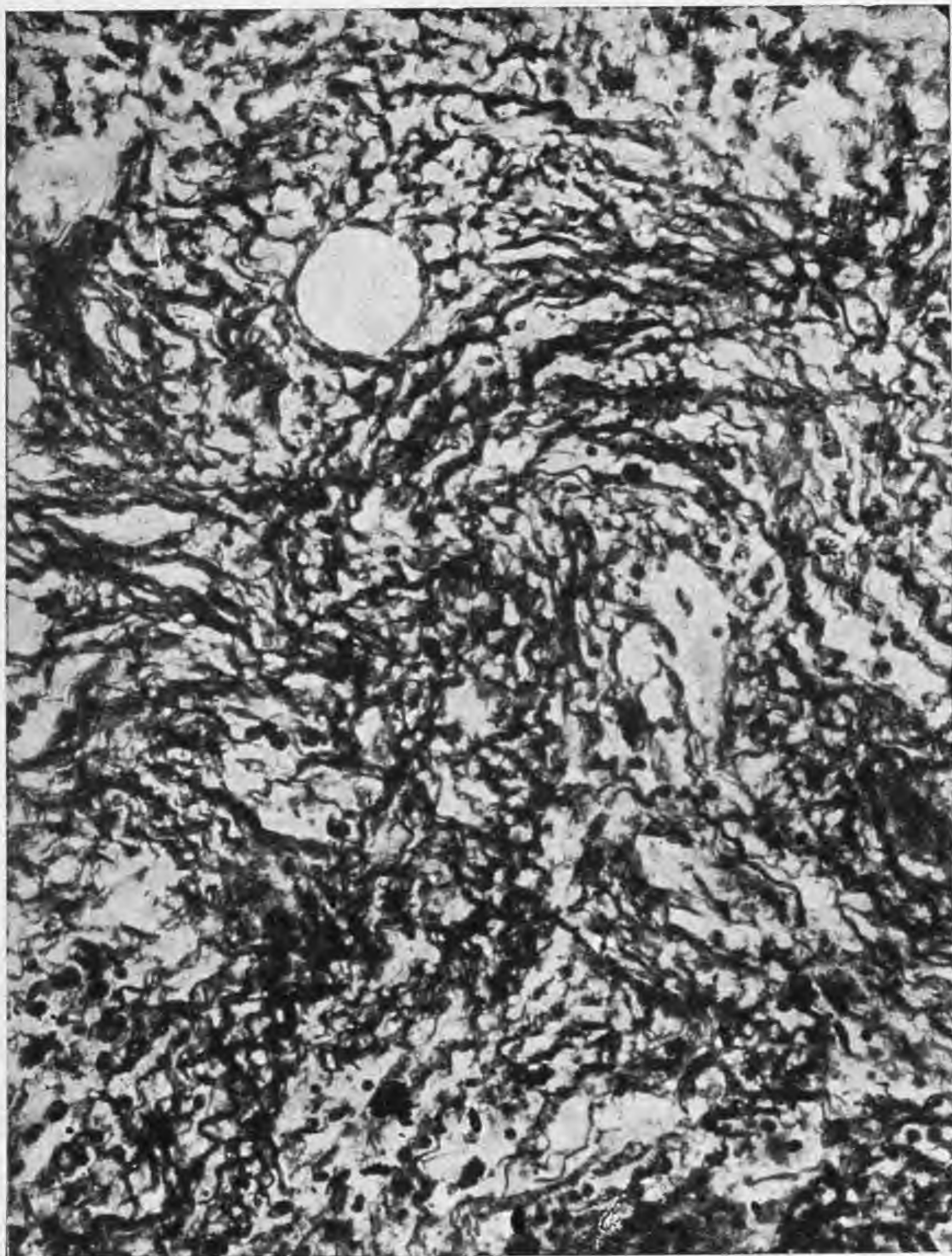



FIG. 2. — Sezione di midollo della diafisi omerale (Bielschowsky-Maresch). Evidenti note d'iperplasia e d'ipertrofia delle « Gitterfasern » formanti un disegno arborescente dove più dove meno spiccato.

areole stesse dimostra note evidenti di atrofia (iniziale sclerosi a tipo areolare). Le più manifeste alterazioni colpiscono però le cellule epatiche e cioè: aspetto sfrangiato, polverulento del protoplasma, note indirette di degenerazione grassa più o meno spiccata nelle varie zone, fino ad invadere tutto il corpo cellulare ed a colpire *in toto* una parte dei lobuli epatici, rigonfiamento torbido, rarefazione della cromatina nucleare o completa scomparsa del nucleo, aspetto idropico, ed intensa pigmentazione emosiderinica.

Anche a carico delle cellule di Kupffer si notano segni evidenti di inclusioni pigmentarie, prevalentemente sotto forma di granuli di emosiderina, e meno frequentemente di blocchetti più voluminosi, che ne gremiscono il protoplasma. I vasi sanguigni sono maggiormente evidenti e turgidi là dove le trabecole epatiche appaiono maggiormente assottigliate; in alcuni lobuli si nota intensa congestione dei capillari che s'ir-

radiano dalla venula centrale, insieme con più spiccate note di degenerazione e di atrofia a carico delle cellule della porzione centrale.

Le inclusioni pigmentarie delle cellule di Kupffer non sono ugualmente manifeste su tutta l'estensione del preparato ed in tutte le sezioni esaminate. Ci sono però qua e là zone dove tali note istologiche sono più particolarmente frequenti, in modo da tradurre un'evidente esaltazione funzionale da parte degli elementi destinati all'elaborazione dei pigmenti. Si vedono non di rado cellule giganti con nucleo ricco di cromatina, lobato e contorto, del tipo megacariocitico. L'impregnazione emosiderinica delle cellule epatiche prevale nei tratti più fortemente colpiti dalle alterazioni regressive; tale impregnazione è però disseminata irregolarmente, e non assume in alcun punto la netta prevalenza nei tratti periferici delle trabecole epatiche, come nell'anemia perniciosa.

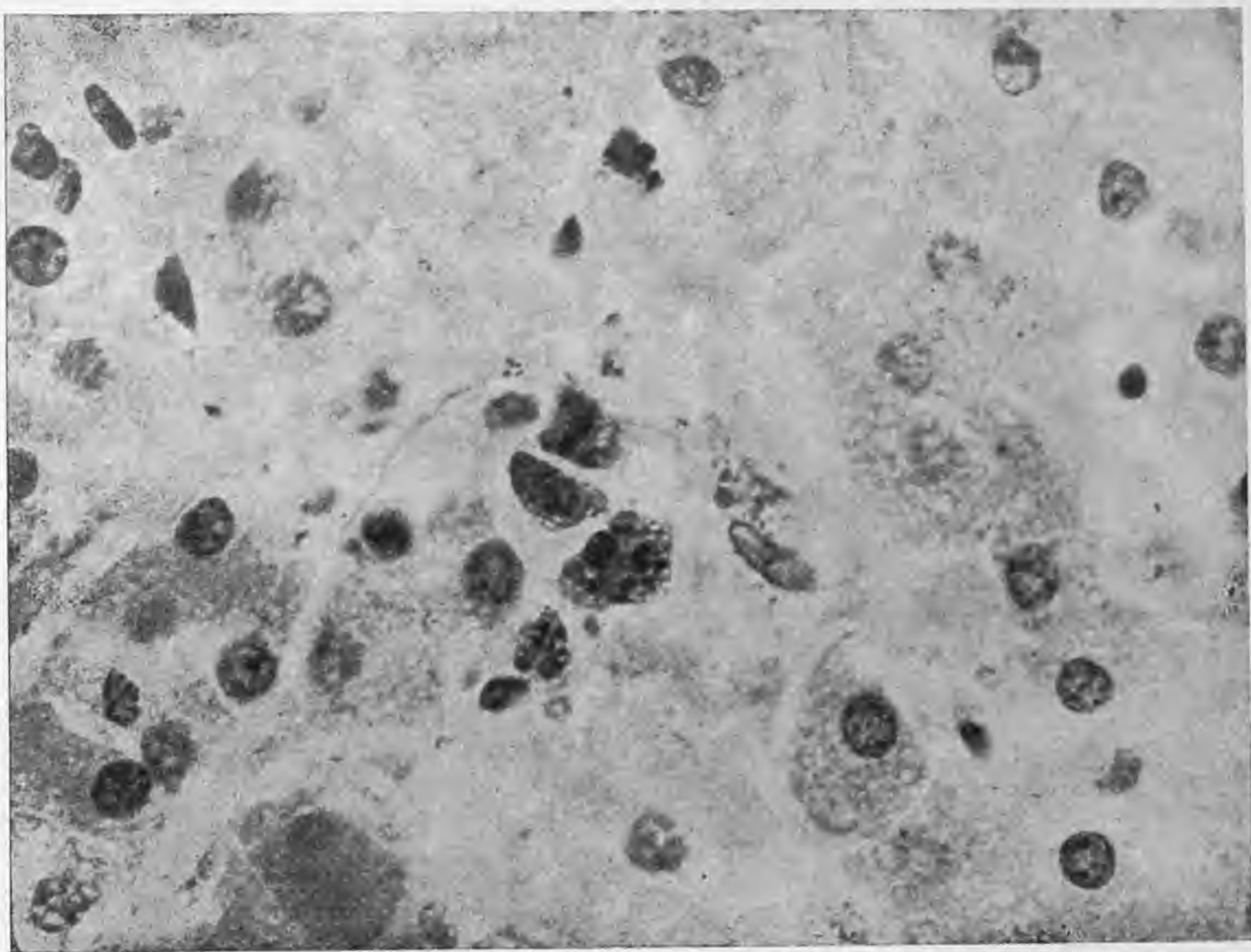



Fig. 3. — Fegato (ematossilina-eosina). Al centro della microfotografia è evidente un gruppo di cellule del Kupffer cariche di pigmento ocraceo non che di frammenti di globuli rossi.

Il pigmento è generalmente in forma di minuti granuli entro le cellule epatiche, mentre nelle cellule di Kupffer e negli elementi endotelioidi ha una tinta più intensamente ocracea, ed è rappresentato da granuli meno omogenei, irregolarmente disseminati, e talvolta da blocchetti più voluminosi. Scarso è il pigmento extracellulare. Colpisce anche la presenza di qualche enorme macrofago, provvisto di numerosi corpi nucleari, inglobante emazie intere od in via di disfacimento. Sono visibili inoltre con una certa frequenza delle voluminose cellule plurinucleate con parziali inclusioni pigmentarie, e non di rado altre varietà di macrofagi includenti intere emazie; qualche ombra di emazia si vede anche nelle cellule di Kupffer.

Nei preparati al Sudan III si conferma che *la degenerazione grassa colpisce gran parte del parenchima epatico, non però in modo uniforme*. Infatti, mentre grosse porzioni di lobuli o interi lobuli presentano le massime alterazioni, dalle minutissime goccioline che infarciscono il protoplasma delle cellule epatiche fino alle grosse gocciole che occupano per tutta l'estensione il corpo cellulare con la completa scomparsa del nucleo, vi sono altre parti del parenchima che appaiono scarsamente colpite, presentando solo parzialmente finissime goccioline di grasso più o meno disseminate nel protoplasma.

Le parti del parenchima più profondamente colpite sono quelle che circondano la venula centrale, ma non mancano lobuli in cui le travate offrono la stessa intensità di alterazioni anche nella zona periferica. Appaiono più spiccatamente colpiti anche i tratti di parenchima, che attorniano i rami delle sopraepatiche. Spesso i globetti colorati dal Sudan III confluiscono in voluminose zolle che comprendono più elementi cellulari insieme. Nessun lobulo sfugge del tutto alla degenerazione.

Nei preparati al van Gieson si conferma l'assenza di pronunciate alterazioni interstiziali; però si rileva anche qui che in alcune rare zone alle cellule epatiche rarefatte o scomparse si sostituisce un tessuto connettivale giovane, la cui trama è costituita da tenui filamenti fibrosi. Tali accenni di neoproduzione connettivale si vedono specialmente intorno alle venule centro-lobulari, con prolungamenti in direzione centrifuga.

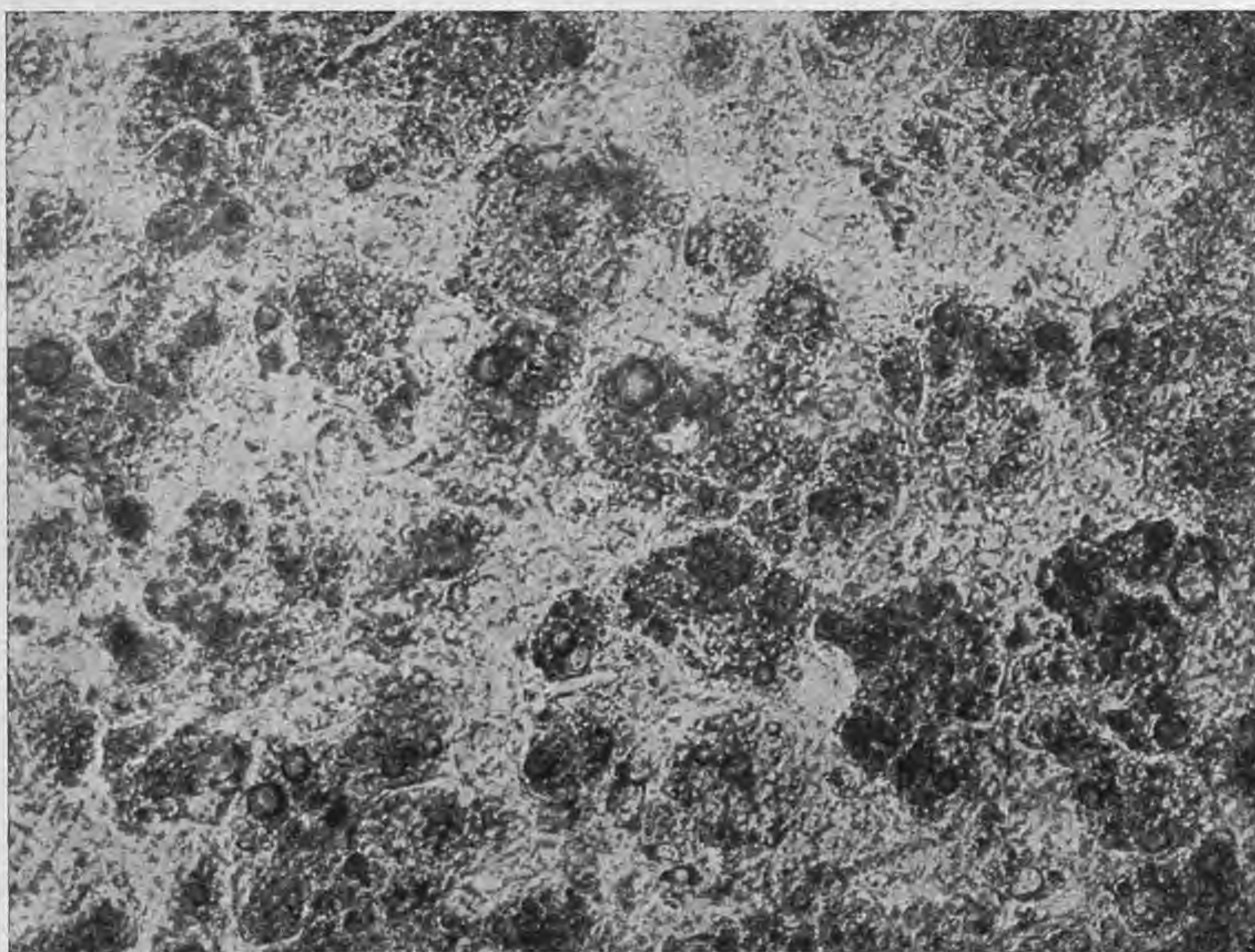



FIG. 4. — Fegato (colorazione al Sudan III). Note d'intensa degenerazione grassa del parenchima epatico sotto forma di goccioline di varia grandezza infiltranti il protoplasma delle cellule, di cui non poche appaiono completamente disfatte.

Anzi possiamo affermare che tali immagini di parziale sclerosi centro-lobulare sono particolarmente frequenti. Le alterazioni stesse si vedono, per maggiore estensione, intorno ad alcuni rami del sistema sopraepatico, formando intorno ad essi ispessimenti a tipo arborescente, che inviano prolungamenti nello spessore dei lobuli circostanti; in qualche tratto è possibile seguire lo sviluppo del connettivo perivascolare per un lungo percorso delle vene infralobulari (*parziale sclerosi perisopraepatica*). Nulla di tutto questo è invece rilevabile nelle adiacenze degli spazi triangolari o dei rami portali (*assenza cioè di sclerosi periportale*). I vasi biliari non dimostrano speciali alterazioni all'infuori di una certa desquamazione dell'epitelio; non si rilevano note di periangiocolite fibrosa o recente.

Nei preparati al Weigert appare evidente il disegno delle fibre elastiche, che risultano abbondanti tanto a carico dello stroma quanto delle pareti dei vasi sanguigni, degli spazi triangolari e delle areole di connettivo neoformato, che abbiamo descritto specialmente intorno ai rami del sistema sopraepatico.

Nelle sezioni trattate col metodo di Perls per la dimostrazione istologica del ferro si rilevano le seguenti note: 1) un notevole grado di emosiderosi sotto forma di finissimi granuli, spesso confluenti in piccoli blocchi, a carico delle cellule epatiche; 2) una più spiccata inclusione di pigmento ematico nelle cellule di Kupffer e negli elementi

endotelioidi, più o meno evidente nei vari campi di osservazione, ma sempre considerevole. Esso è costituito anche qui o da granuli fini disseminati, che gremiscono più o meno il protoplasma degli elementi cellulari, o da blocchetti più voluminosi o da corpicciuoli che risultano dalla frammentazione degli eritrociti.

In alcuni macrofagi il pigmento è incluso in forma di grossi blocchi che ne occupano quasi tutto il corpo cellulare. Il pigmento extracellulare è notevolmente più scarso ed è per lo più accumulato alla periferia e in prossimità degli elementi cellulari.

Nelle sezioni trattate col metodo di Bielschowsky-Maresch si rileva che il tessuto reticolare è nettamente appariscente sotto forma di un intreccio di filamenti ben distinti, che delimita con evidenza travate e cellule epatiche, rendendo così più chiaramente

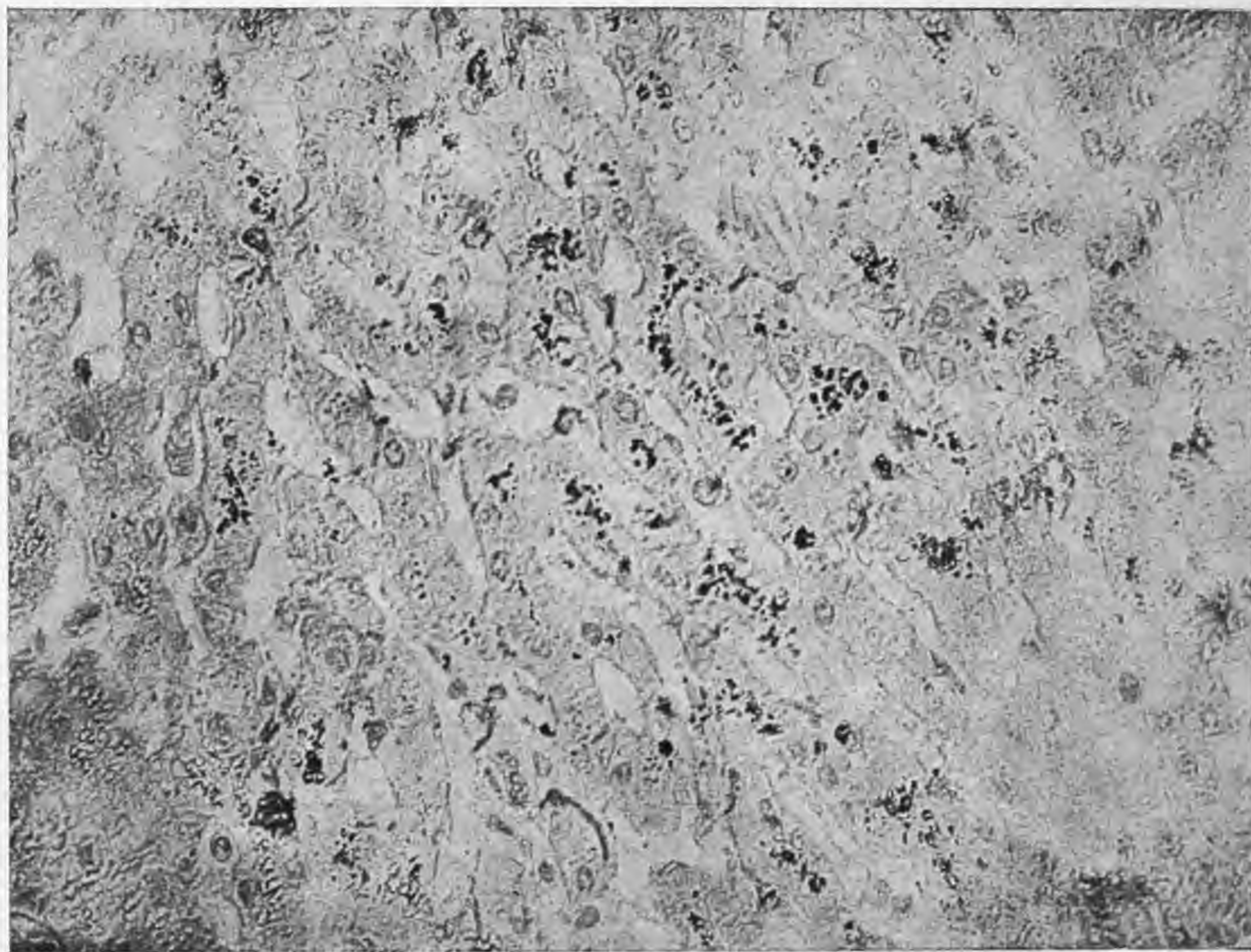



Fig. 5. — Fegato (metodo di Perls per la reazione del ferro). Le cellule epatiche appaiono fortemente gremite di granuli emosiderinici (che nei preparati dimostrano la caratteristica colorazione del bleu di Prussia); inclusioni di pigmento anche nelle cellule del reticolo.

manifesta la struttura del parenchima epatico. Fortemente in risalto sono le fibre radiali, che appaiono anche più o meno ipertrofiche, delimitando con molta nettezza sia le trabecole sia gli spazi intertrabecolari, e dando particolare espressione morfologica alla così detta « tela di ragno interlobulare ». Negli spazi intertrabecolari ha spiccato rilievo una rete a maglie fitte ed a filamenti sottili ad andamento spesso serpiginoso od ondulato; tale rete di fibrille elementari è attraversata qua e là da filamenti più spessi che ne formano come l'impalcatura di sostegno, e che in parte rappresentano le normali fibre che decorrono a ponte tra le fibre radiali. La sottile trama intertrabecolare ed intercellulare tende ad avvolgere le singole cellule epatiche, formando intorno ad esse un delicato ricamo, più specialmente là dove le cellule stesse appaiono più rarefatte e distanziate. In complesso tale rete forma un groviglio tanto più ricco e di fine architettura per quanto più spiccate sono le alterazioni regressive del parenchima epatico. I filamenti costituenti il reticolo pericellulare si addensano intorno alle travate od alle sezioni di travate in forma di cordoncini più spessi, che risultano per lo più dalla confluenza e convergenza dei filamenti elementari.

Schematicamente considerato, il reticolo è sempre costituito da filamenti più spessi, formanti un'impalcatura di sostegno a larghe maglie, dai quali si dipartono fila-

menti più delicati che s'intrecciano in vario senso per formare una trama a fitte maglie in forma di un fine graticcio; cioè in fondo vi si ritrovano, salvo la maggiore complessità ed il maggiore sviluppo, le note caratteristiche delle così dette « Gitterfasern ». I filamenti costituenti tale intelaiatura avvolgono oltre che le cellule epatiche anche i capillari sanguigni decorrenti lungo gli spazi intertrabecolari. La vena centro-lobulare

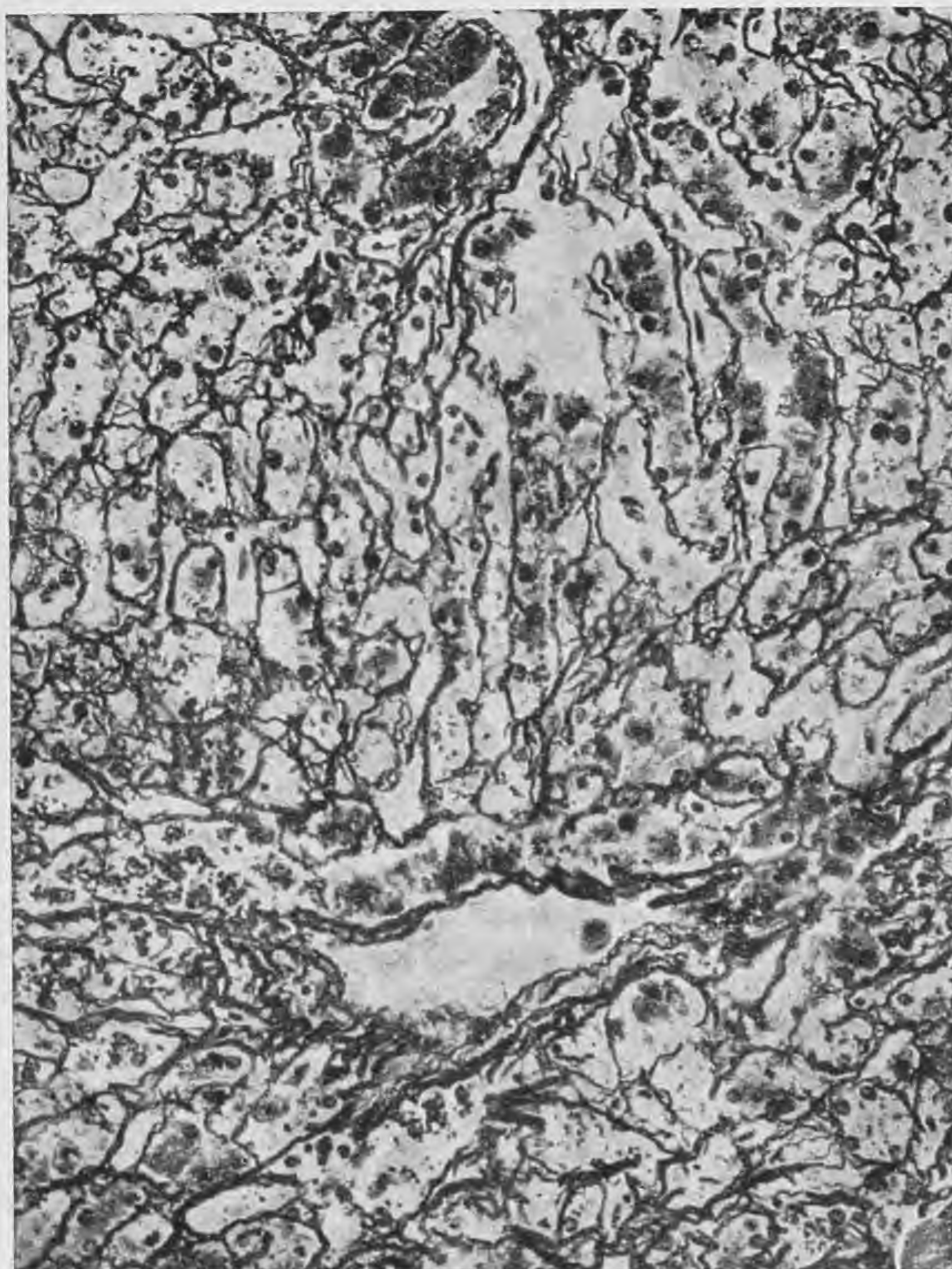



Fig. 6. — Fegato (Bielschowky-Maresch). Ricco sviluppo delle fibre argentofile, tanto in forma di fine reticolo a fittissime maglie quanto di filamenti più spessi circoscriventi maglie più ampie.

rimane meglio distinta per l'evidente sviluppo del tessuto reticolare, che s'ispessisce intorno ad essa in forma di un cercine costituito da uno o più filamenti spessi a decorso circolare verso i quali volgono in forma di un fine intreccio le fibrille elementari. Si vedono parecchi lobuli, nei quali le fibre radiali appaiono spiccatamente ingrossate in forma di cordoncini talvolta nastriformi, a decorso rettilineo o serpiginoso, volgenti dal centro alla periferia dei lobuli stessi, ora compatti, ora risultanti dall'addossarsi di più filamenti. Fra le maglie del reticolo appaiono numerosi gli elementi endoteliali, non che le cellule di Kupffer ed i macrofagi pigmentiferi. Nella trama stessa si vedono disseminati qua e là gli accumuli di pigmento libero.

Note di marcata ipertrofia dei filamenti argentofili si rilevano anche nello spessore della capsula; essi appaiono sotto forma di cordoncini compatti nello strato sottoendoteliale ed in quello immediatamente adiacente al tessuto epatico; fra di essi decorrono filamenti più sottili, a decorso ondulato e parallelo al decorso dei fasci del tessuto collageno. Negli spazi porto-biliari il tessuto reticolare è intimamente connesso con lo

sviluppo del connettivo; la sua massima evidenza si ha nello spessore della parete ed alla periferia delle formazioni vascolari Altrettanto evidente è il tessuto reticolare nelle zone di incipiente sclerosi sopra descritte. In conclusione: *note d'iperplasia e d'ipertrofia del tessuto reticolo-endoteliale, più spiccate dove sono più avanzate le alterazioni regressive del parenchima epatico e nelle zone di incipiente sclerosi.*

Milza. Nei preparati all'ematossilina-eosina: capsula ispessita in alcuni tratti; ispessite anche le trabecole, che sotto forma di robuste travate o di tralci a decorso variabile

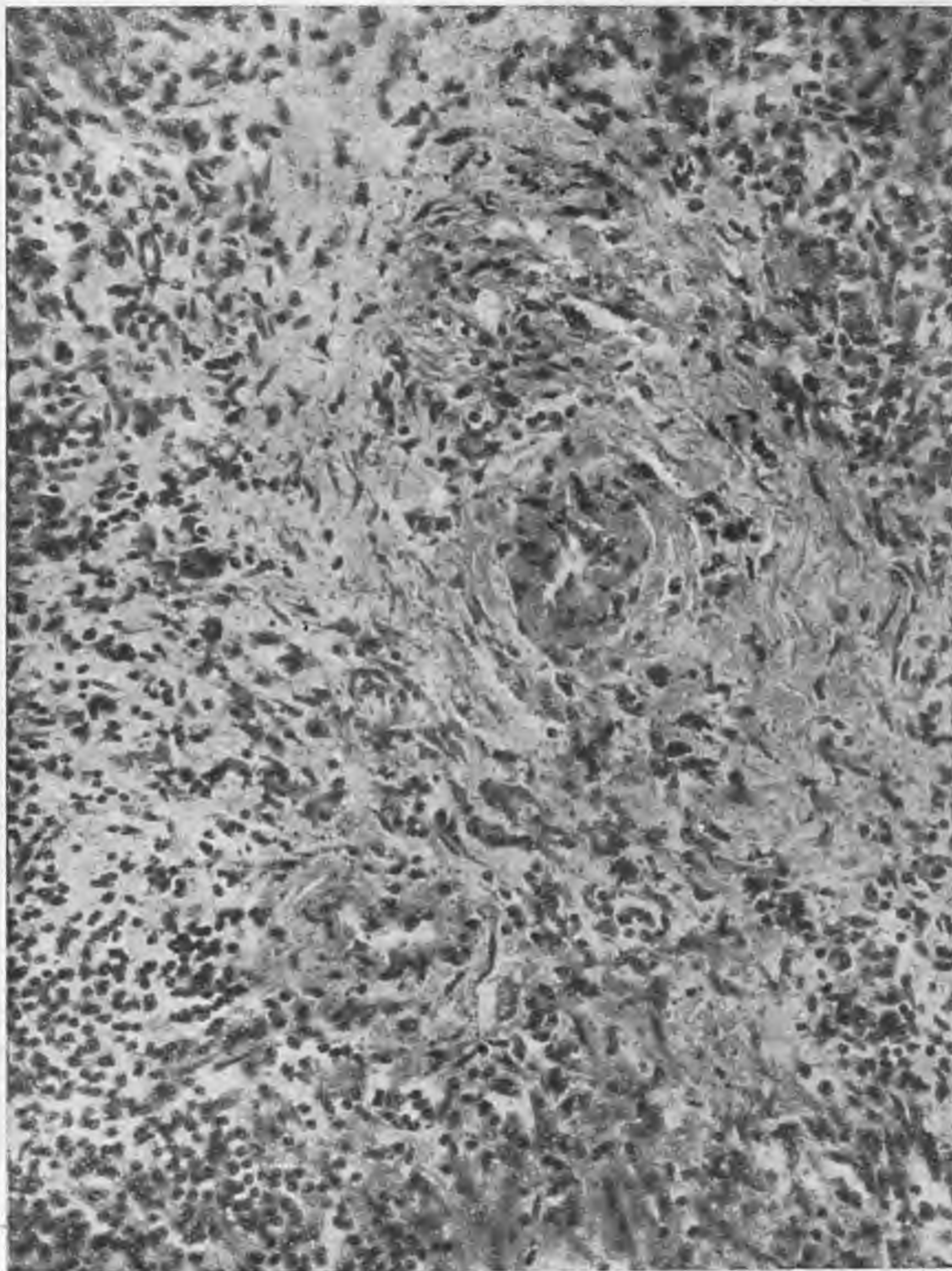



FIG. 7. — Milza (ematossilina-eosina). Vasta sclerosi centro-follicolare con ispessimento e jalinosi delle arteriole penicillari, ed all'intorno residui di tessuto linfoide parzialmente invasi da elementi a tipo fibroblastico.

si dirigono nella profondità dell'organo, per lo più con vene ampie e fortemente beanti. Le trabecole stesse, dove è possibile seguirle per lunghi tratti in profondità, si sfioccano irregolarmente continuandosi in modo insensibile col tessuto fondamentale della polpa splenica. Per quanto riguarda quest'ultima, si è subito colpiti dalle note d'iperplasia e d'ispessimento dei cordoni di Billroth, i quali sembrano eccedere sul numero e sulla capacità dei seni, che ne risultano in molte zone come invasi e sopraffatti. Ciò non toglie che il tessuto splenico appaia anche congesto ed infarcito degli elementi del sangue, specialmente nello spessore dei cordoni, che sono percorsi da numerosi capillari e vasellini sanguigni. In nessun punto dei cordoni o dei seni è constatabile la presenza di focolai mieloidi tanto per gli elementi della serie rossa quanto per quelli della serie bianca; è solo riconoscibile qualche raro eritroblasta nelle maglie del reticolo splenico.

I seni presentano spesso l'endotelio di rivestimento non appiattito come di norma, ma con tendenza alla forma arrotondata o cubica, il che dimostra ch'essi non sono passivamente distesi da un abnorme contenuto. I cordoni sono costituiti da una ricca impalcatura di fibrille connettivali più o meno ispessite, nei cui interstizi sono contenuti numerosi elementi cellulari, con evidente iperplasia dei giovani elementi a tipo fibroblastico. Entro le lacune sanguigne gli elementi bianchi del sangue sono prevalentemente rappresentati da cellule linfoidi; entro il lume delle grosse vene prevalgono in grande maggioranza sulle altre specie di cellule bianche i linfociti ed i grossi mononucleati.

Quanto ai follicoli malpighiani, essi risultano numericamente scarsi; è raro anche constatarne la completa integrità; nessuno di essi presenta note d'iperplasia. Essi appaiono in maggioranza ridotti di volume e più o meno alterati principalmente nella

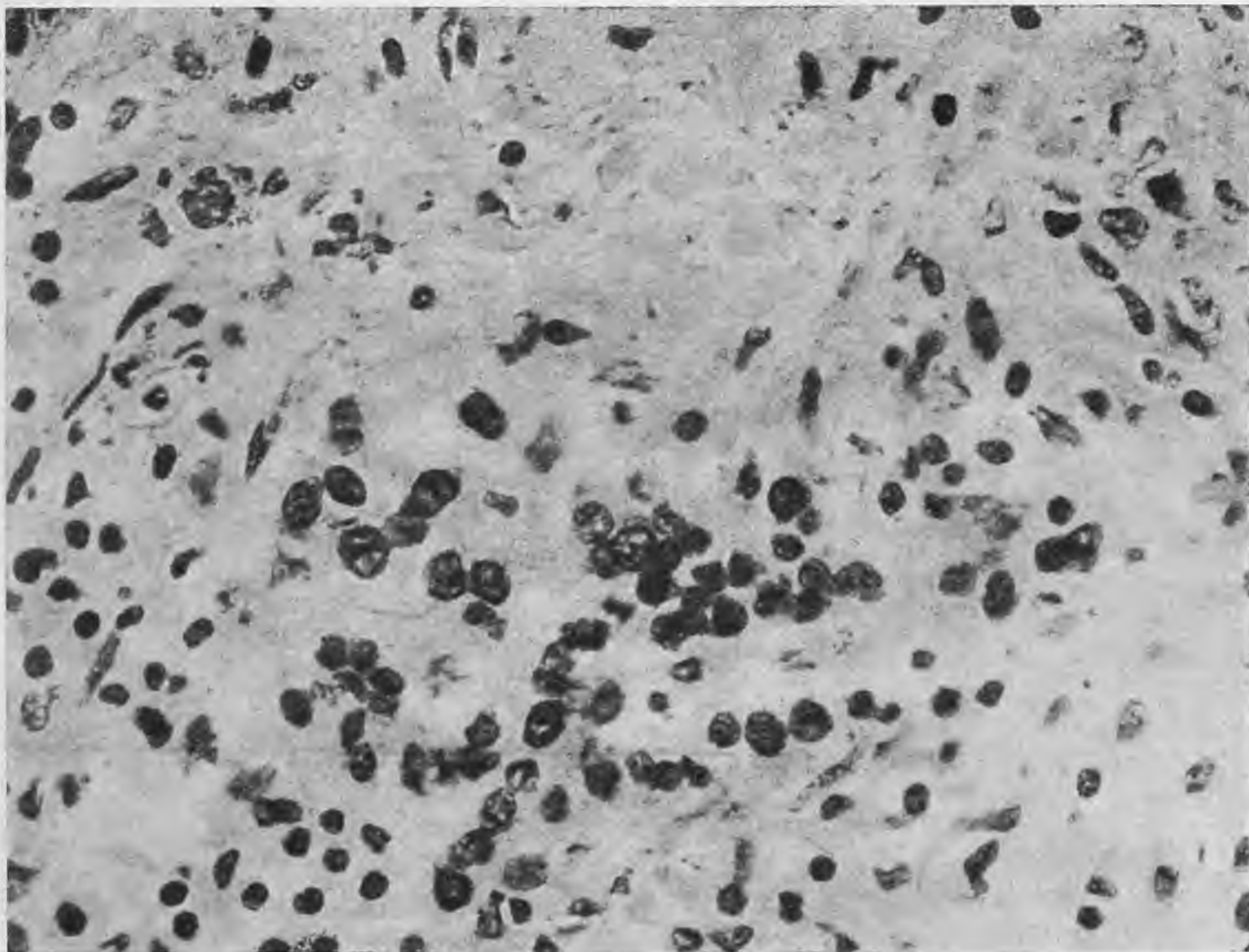



FIG. 8. — Milza (ematossilina-eosina). Vasto accumulo di grosse cellule mononucleate (splenociti atipici) circondato da numerosi elementi endotelioidi e linfoidi; pigmento ocraceo in parte incluso in forma di finissimi granuli negli elementi endotelioidi, in parte extracellulare in forma di blocchetti irregolari disseminati.

zona centrale, dove si rileva un evidente sviluppo di connettivo, che forma un anello più o meno spesso in sezione trasversa o dei manicotti in sezione longitudinale, intorno alle arteriole follicolari: queste ultime hanno la parete alquanto ispessita e insieme col connettivo circostante presentano spesso un certo grado di jalinosi. Di qualche follicolo rimane soltanto un alone di tessuto linfatico, essendo il rimanente completamente sostituito da elementi connettivali a tipo fibroblastico o da tessuto collageno adulto. In qualche tratto si vede un intero gruppo di arteriole penicillari con vasta sclerosi perivascolare e con scarsi residui di tessuto linfoide, sopravvissuti alla invadente fibrosi, soltanto alla periferia. Altri follicoli sono quasi completamente convertiti in tessuto di sclerosi. Meno frequentemente quest'ultima prevale alla periferia dei follicoli. In alcuni di essi si constata invece un ispessimento omogeneo del reticolo con rarefazione relativamente uniforme degli elementi linfoidi. In qualche altro follicolo si nota un ispessimento nastriforme del reticolo avanzantesi dall'arteriola centrale verso la periferia, ispessimento che ricorda l'aspetto della fibradenia. Tale alterazione si riconosce anche in al-

cuni tratti del reticolo polpare, ma si tratta di zone relativamente circoscritte, che non modificano essenzialmente l'aspetto d'insieme.

Gli elementi propri dei cordoni di Billroth sono costituiti, oltre che dai fibrociti, da abbondanti elementi a tipo linfoide, bene riconoscibili dal nucleo di aspetto picnotico, da cellule con nucleo a bastoncello, ovalare, poligonale, triangolare, a fiaschetto, o a fagiuolo o a contorno policiclico, con reticolo cromatinico lasso. Però in molte zone i giovani elementi a tipo fibroblastico costituiscono la maggioranza. Assenza di cellule eosinofile.

Di particolare interesse è la frequenza di grossi mononucleati, isolati o riuniti in accumuli, che hanno il protoplasma piuttosto abbondante, tinta leggermente basofila, forma poligonale, o a pera o irregolarmente ovalare, nucleo centrale o alquanto eccentrico, rotondo o leggermente allungato, spesso di aspetto granuloso o spugnoso, con cromatina disposta in blocchetti disseminati irregolarmente, non uniformi, predomi-

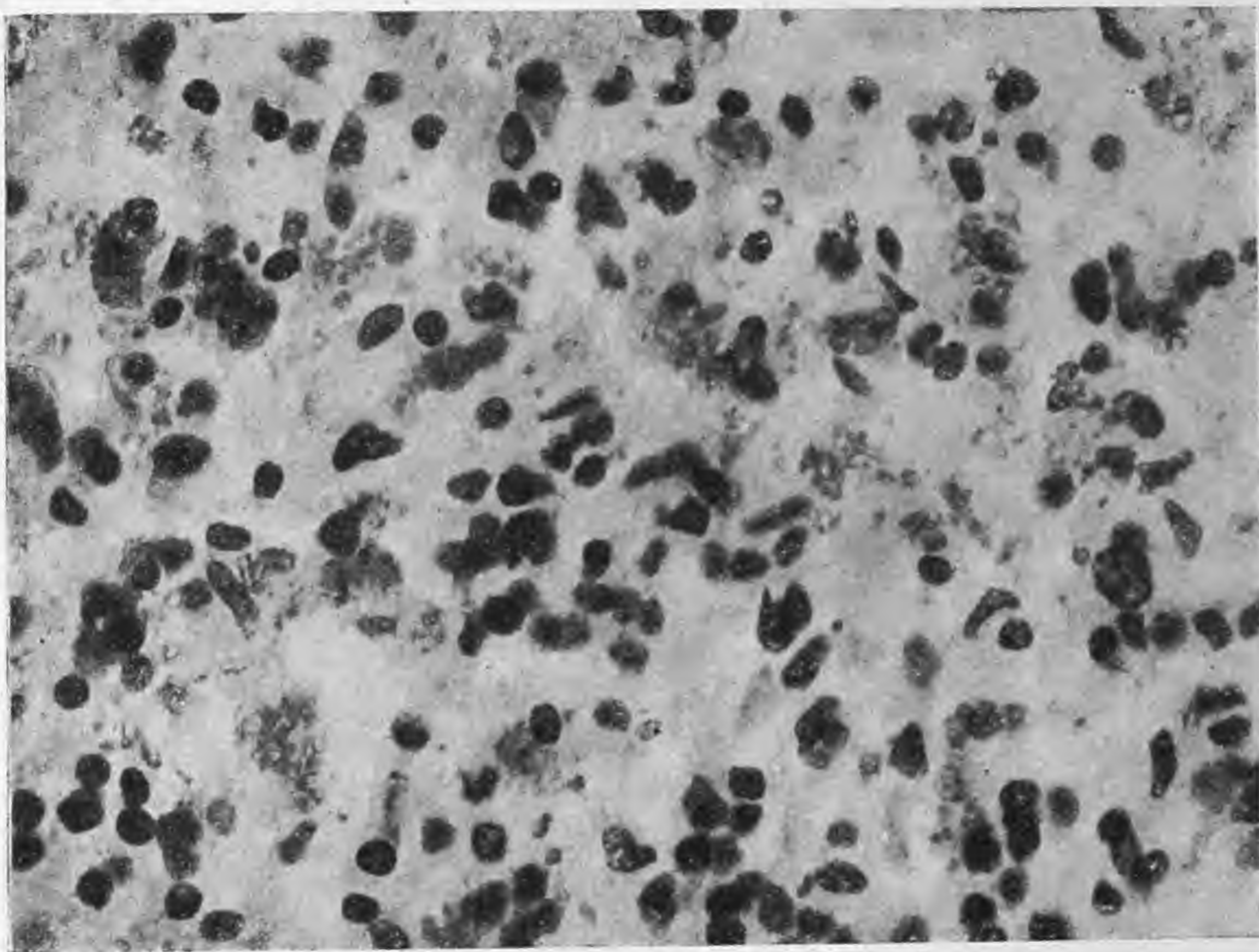



Fig. 9. — Milza (ematossilina-eosina). Fra gli elementi della polpa splenica notansi blocchetti disseminati ed accumuli numerosi di pigmento ematico, in gran parte extracellulari.

nanti alla periferia dove costituiscono un cercine più denso, e collegati da rari e tenui filamenti, senza alone perinucleare e senza nucleoli. Vi sono aggruppamenti di cellule di questo tipo, nelle quali il nucleo è rigonfio, con cromatina notevolmente rarefatta, che gli conferisce un aspetto vescicoloso. Altre hanno il protoplasma voluminoso, basofilo, ed il nucleo picnotico. Vi sono però anche cellule dello stesso tipo fondamentale, riunite pure talvolta in accumuli, che presentano un volume sensibilmente minore, protoplasma leggermente ossifilo e nucleo con cromatina fortemente addensata, quasi picnotico (forme involutive). In alcuni elementi il protoplasma appare gremito di vacuoli; altri infine spiccano per la notevole grossezza del nucleo. Gli elementi di questo gruppo, oltre che apparire spesso riuniti in accumuli, non raramente si fondono sincizialmente a gruppi di 2-3 elementi. Talvolta si vedono tipi cellulari che rappresentano la fase di passaggio tra le cellule mononucleate sopra descritte e le cellule giganti (macrosplenociti). Tutti gli elementi sopra descritti si ritrovano, oltre che nelle maglie del reticolo splenico, anche nell'interno dei seni, e specialmente dove il tessuto polpare è rarefatto. Essi talvolta si accumulano in forma di veri cordoncini cellulari o di aggruppamenti più

vasti; nella stessa forma si rinvengono, benchè meno frequentemente, anche nello spessore dei follicoli. Nel loro insieme essi vanno interpretati quali varietà di splenociti a carattere spiccatamente istioide. Oltre a tali elementi, si rileva la presenza, particolarmente frequente in alcune sezioni, di cellule giganti a nucleo contorto, o plurilobato, o di aspetto megacariocitico, o plurinucleate. Qualcuna di esse è presente anche nel reticolo dei follicoli. Alcuni di tali elementi presentano evidenti note di carioressi; altre grosse cellule presentano un doppio nucleo ipercromico; negli elementi giganti plurinucleati i nuclei sono talvolta disposti regolarmente a corona.

Altra nota istologica di particolare interesse nelle sezioni spleniche è la relativa abbondanza di pigmento, non che di globuli rossi in via di disfacimento, disseminati nei vari costituenti anatomici della milza. Si tratta di pigmento di aspetto ocraceo, in parte intra- in parte extracellulare, in forma di fini granuli o di blocchetti irregolari. Nello spessore delle trabecole si vedono accumuli di tal pigmento specialmente intorno

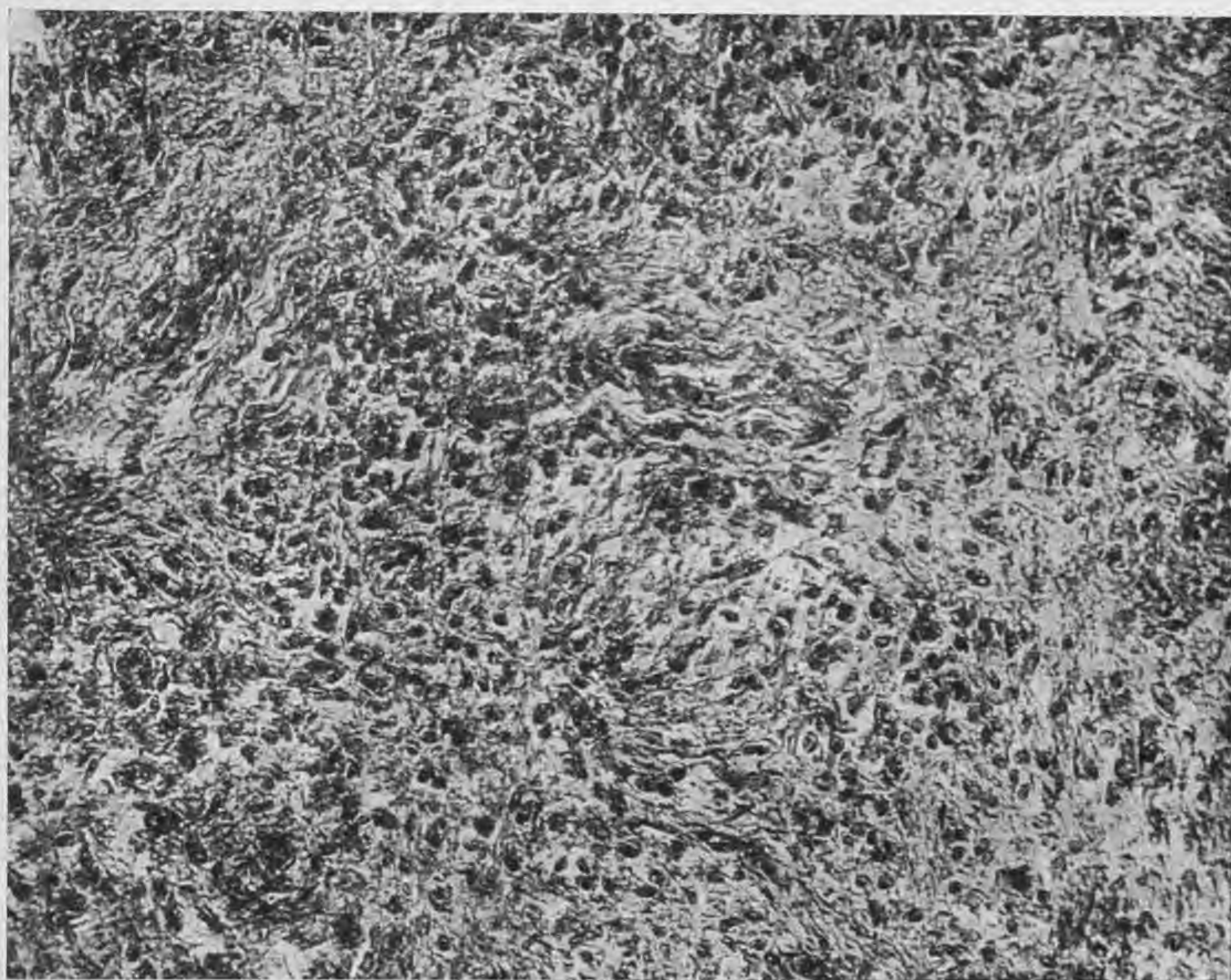



FIG. 10. — Milza (Van Gieson). Notasi a carico della polpa rossa un abnorme sviluppo di fibre collagene a disposizione fascicolare e intrecciantisi in vario senso insieme con frequenti elementi a tipo fibrocitico sparsi fra le cellule proprie della polpa.

ai vasi sanguigni. Piccoli accumuli di minuti granuli si trovano anche entro le maglie del reticolo follicolare, specialmente all'intorno delle arteriole penicillari, nei tratti corrispondenti alle propaggini che il connettivo centro-follicolare neoformato invia nello spessore dei follicoli, con evidente tendenza a sostituirsi al normale tessuto linfatico. Assai più abbondante che nella polpa bianca è il pigmento disseminato nello spessore dei cordoni: in questi ultimi la siderosi culmina così spiccatamente da non lasciare in nessun punto zone completamente libere, ed è specialmente abbondante nei cordoni più riccamente infarciti di globuli rossi; la pigmentazione è però anche presente, quantunque in molto minor misura, nell'interno dei seni. Molto del pigmento è depositato in forma di granuli e blocchetti di varia forma e grandezza nelle maglie del reticolo splenico, ma una parte notevole di esso è inglobata dagli elementi cellulari (macrofagi), dei quali fanno parte alcune cellule di aspetto endotelioide ed altre di aspetto variabile, sparse tra le cellule fisse del connettivo, e fra le quali si trova qualche cellula gigante.

Si vedono dei macrofagi con doppio nucleo. In alcuni l'abbondanza del pigmento soffoca completamente l'immagine del nucleo; in altri questo è pallido, sfumato o del tutto scomparso; gli endoteli che tappezzano la parete dei seni prendono parte scarsamente all'inclusione del pigmento. Non manca qualche macrofago includente interi globuli rossi; anche le cellule fisse del connettivo sono in parte cariche di blocchetti di pigmento. Concludendo: *ispessimento delle trabecole, rarefazione e sclerosi parziale dei follicoli, talvolta a tipo fibradenico; iperplasia dei cordoni di Billroth a tendenza sclerosante, con abnorme ricchezza di splenociti polimorfi, con prevalenza di grossi elementi mononucleati a carattere istioide, e frequente presenza di cellule giganti; abbondante pigmento emosiderinico in parte extracellulare, in parte incluso in macrofagi predominanti nel reticolo dei cordoni.*

Nei preparati al van Gieson è più nettamente dimostrabile la proliferazione del connettivo, che si traduce nelle seguenti note: ispessimento delle trabecole, sclerosi perivascolare specialmente all'intorno delle arteriole follicolari, ispessimento del reticolo

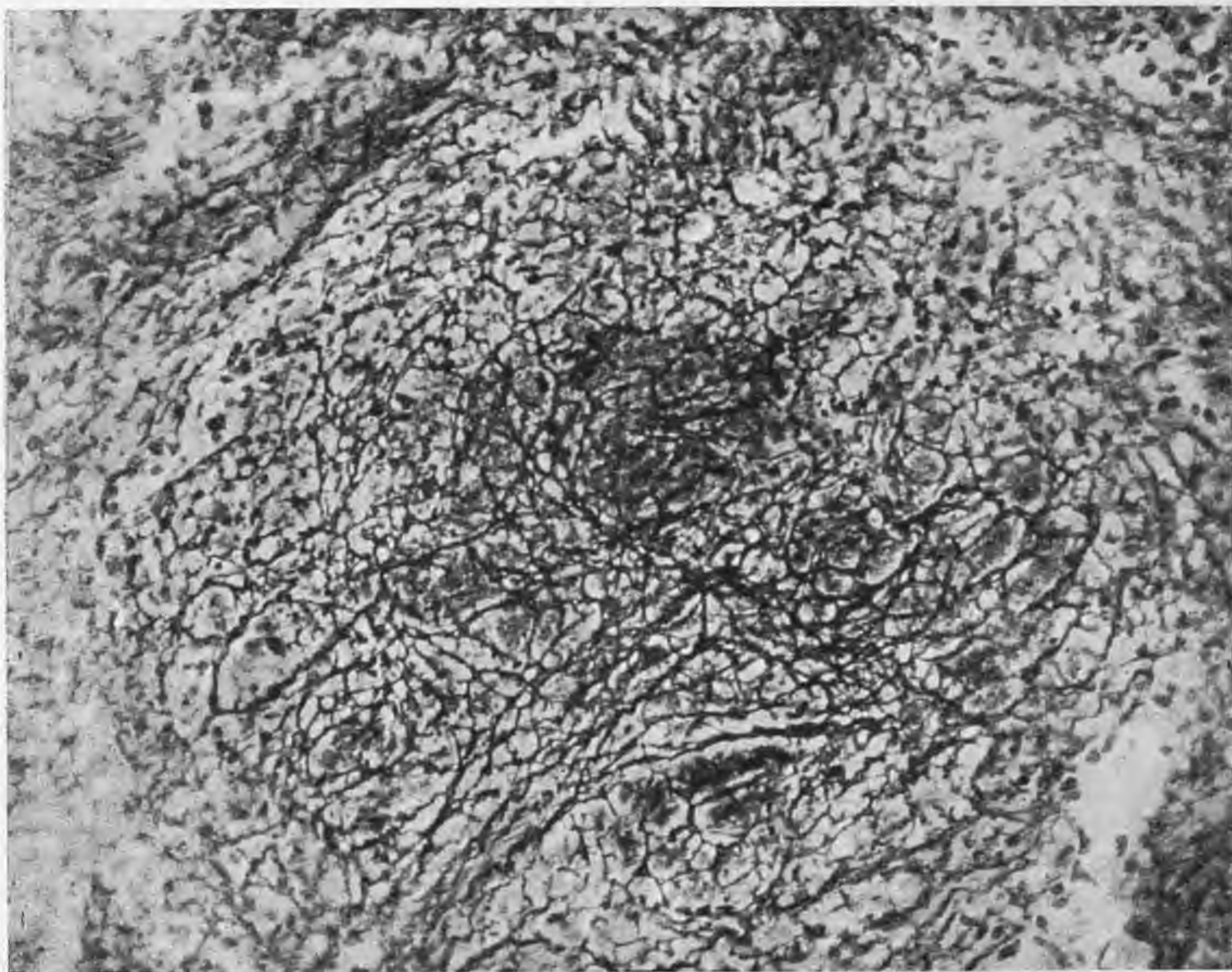



FIG. 11. — Milza (Bielschowsky-Maresch). Evidente rete a tipo arborescente nella quale sono evidenti 2 ordini di filamenti argentofili, gli uni più marcati e più spessi (impalcatura di sostegno), gli altri più sottili e formanti una delicata trama a maglie più o meno fitte.

della polpa, costituito da nodi e fasci di fibre collagene, che formano un'impalcatura a tipo fenestrato, da cui partono fibrille più esili che si sfioccano, in forma di reticolo più fitto, fino attorno ai singoli elementi cellulari. Tale impalcatura, ispessendosi in cordoni fibrosi più densi, prende rapporti di continuità con le trabecole propriamente dette. Il reticolo fibrillare risulta anche alquanto ispessito nella compagine dei follicoli, continuandosi da una parte col connettivo periarterioso, dall'altra con lo stroma dei cordoni adiacenti. In qualche follicolo il reticolo è totalmente ispessito e forma qua e là blocchi di connettivo, specialmente intorno all'arteria follicolare, con rarefazione degli elementi linfoidi.

La sclerosi periarteriale forma intorno al vaso un manicotto più o meno spesso.

Anche nei larghi tratti ove la sclerosi polpare è più evidente, è constatabile una relativa ricchezza di elementi cellulari, specie del tipo fibrocitico.

Nei preparati al Weigert: ricchezza di fibre elastiche nello spessore delle trabecole, nelle pareti delle arterie e vene decorrenti nei setti, nelle pareti delle arteriole follicolari e nel connettivo neoformato all'intorno di queste ultime. Il tessuto elastico è relativamente scarso e sfumato nello spessore della polpa, dove le fibrille formano una trama delicatissima, quasi evanescente nella zona di confine verso le trabecole, e scomparendo a distanza da esse.

Nei preparati al Perls: è ben messa in evidenza l'origine ematica degli accumuli di pigmento, e si conferma la disintegrazione dei corpuscoli rossi nelle maglie del reticolo splenico.

Nelle sezioni trattate col metodo di Bielschowsky-Maresch: la trama del tessuto argentofilo è così ricca ed evidente da dare il maggior risalto all'impalcatura fondamentale del tessuto splenico per quanto riguarda seni e cordoni, e da far concludere per una manifesta iperplasia del tessuto reticolo-endoteliale. I filamenti che lo costituiscono formano, in corrispondenza della polpa rossa, un'elegantissima rete, le cui maglie sono per lo più tali da non contenere più di un elemento cellulare. I filamenti stessi hanno andamento tortuoso, serpiginoso, e spesso si sfioccano in ciuffetti di fibrille più delicate e sottili ad immagine arborescente, che circoscrivono spazi ancor più limitati, cioè incapaci di accogliere sia pure un solo elemento cellulare.

Entro le maglie del reticolo o lungo i filamenti che lo costituiscono si vedono gli elementi linfoidi, le cellule endotelioidi e gli altri tipi cellulari sopra descritti. Entro le maglie stesse si riconoscono frequentemente tanto gli accumuli di pigmento ematico a sede extracellulare quanto i macrofagi pigmentiferi. Particolarmente abbondanti sono i filamenti del reticolo intorno ai vasi sanguigni, dove formano tanto a carico dell'avventizia quanto nella zona circostante un complesso groviglio. In genere i filamenti della trama fondamentale non hanno spessore omogeneo in tutto il loro decorso, ma si assottigliano in alcuni tratti, per diventare più tozzi e in forma di cordoncini compatti in altri: però fuochettando delicatamente, si riconosce che i tratti più spessi risultano per lo più dal riunirsi a fascio delle fibre più esili.

Nello spessore delle trabecole, lungo il percorso dei fasci di fibre collagene, gli elementi del tessuto reticolare sono ben riconoscibili dalla caratteristica colorazione « inchiostro di seppia» rispetto alla tinta azzurrognola del tessuto collageno; però i due ordini di tessuti assumono rapporti più intimi, cioè di un'apparente continuità, non appena le fibre argentofile debordano le trabecole stesse per costituire l'intelaiatura elementare della polpa.

I filamenti del reticolo sono relativamente abbondanti nelle zone di connettivo neoformato rispetto alla loro maggiore scarsezza nello spessore delle trabecole. Nei follicoli di Malpighi i filamenti stessi appaiono molto sottili, sparsi e intrecciati in forma di maglie piuttosto rade, dove il tessuto linfoide è ben conservato, per diventare più evidenti, formando maglie più fitte, là dove il tessuto linfoide si rarefà ed è invaso dalla neoformazione connettivale.

La ricchezza del tessuto reticolare e l'abbondante disseminazione degli accumuli del pigmento non permettono di concludere per l'esistenza di un sicuro rapporto diretto fra i due ordini di fatti; sta di certo però che nei punti dove sono maggiormente presenti gli accumuli pigmentari o sono più evidenti le note di disintegrazione dei corpuscoli rossi, le maglie del reticolo sono più particolarmente fitte e serrate. Tale rapporto è spesso constatabile anche nel tessuto trabecolare e nei tratti di connettivo neoformato. Tra il tessuto reticolare o precollageno ed il collageno non si apprezza una netta demarcazione: infatti, tanto in corrispondenza delle trabecole, quanto nello spessore delle pareti vasali e nelle zone di neoformazione connettivale, le fibrille di color nero-seppia sembrano continuarsi, dalla periferia verso il centro, con fibre più spesse, a tonalità azzurro-viola propria del tessuto collageno. Se si tratti di una continuità apparente o reale non è facile concludere. In complesso, il metodo dell'impregnazione argentica dimostra a carico del tessuto splenico *evidenti note d'iperplasia e d'ipertrofia delle « Gitterfasern », proporzionate alla neoformazione connettivale, all'iperplasia degli splenociti ed alla ricchezza del pigmento ematico tanto extracellulare quanto fagocitato.*

CONSIDERAZIONI.

Il caso esposto ci offre la possibilità di illustrare e discutere la particolare forma morbosa che gli corrisponde, nei suoi caratteri fondamentali.

Evidentemente il caso, per alcuni dei suoi elementi clinici, ematologici ed istologici, rientra da un certo punto di vista nel vasto campo delle anemie emolitiche, intese nel senso lato della parola: la tonalità lievemente subitterica della cute e delle mucose, il tumore di milza, la modica epatomegalia, la positività della reazione indiretta di Hijmans van den Bergh, la sensibile diminuzione della resistenza globulare (specialmente della R^2), la presenza di emazie a sostanza granulo-filamentosa in percentuale non elevata, ma nemmeno trascurabile, la siderosi della milza, del fegato e del midollo osseo, costituiscono un complesso di dati più che sufficiente per permetterci il riconoscimento del meccanismo emolitico, considerato almeno come uno dei fattori patogenetici.

Il non aver dimostrato nel paziente la presenza di autoemolisine, mentre positivo fu il reperto delle isoemolisine, può far pensare, in via d'ipotesi, che nell'organismo dell'infermo la presunta emolisina abbia provocato la produzione di un'antiemolisina che è rimasta aderente agli stessi corpuscoli rossi, o abbia per lo meno indotto in essi una qualunque reazione protettiva di carattere temporaneo, che mancando negli eritrociti del soggetto sano, rendeva possibili in questi ultimi la dimostrazione dell'emolisi *in vitro*.

Il tumore di milza, mentre ci ha fornito all'esame istologico, per la presenza dei frequenti accumuli di emosiderina, per le spiccate note di disintegrazione degli eritrociti e l'abbondanza dei macrofagi pigmentiferi, la prova di una spiccata emolisi intrasplenica, d'altro canto, *come ho già sostenuto nel 1912-13 in una forma d'ittero emolitico acquisito con anemia a tipo pernicioso guarito in seguito alla splenectomia (il 1° caso di tal sindrome clinicamente ed ematologicamente delineato, e nel quale il successo della splenectomia diede lo spunto ad Eppinger, Decastello, ecc., nel proporre e tentare la splenectomia nella cura dell'anemia perniciosa)*, non ci dà la prova assoluta che il meccanismo emolitico intrasplenico rappresenti il fattore morboso iniziale, ma soltanto documenta il concorso della milza alla più o meno intensa emolisi, nel senso di un fattore patogenetico secondario.

Nessuno è meno che convinto della funzione emocatatonistica della milza, già affermata da Bottazzi fin dal 1894, e in seguito confermata da molti osservatori; finora però non si è avuta la sicura dimostrazione di emolisine spleniche, non ostante che i rapporti della milza col ricambio del ferro e specialmente della bilirubina dimostrino che nella milza ha luogo un'attiva distruzione degli elementi del sangue. Lauda non ammette un'attiva emolisi splenica, ma ritiene piuttosto che la formazione di bilirubina nella milza in condizioni fisiologiche e patologiche poggi sulle modificazioni delle scorie sanguigne, che si formano principalmente alla periferia mediante la frammentazione, secondo la teoria di Rous e Robertson. Secondo la mia opinione, analogamente a quanto sostenni già nel 1912-13, gli effetti benefici della splenectomia si possono spiegare col venir meno di un'esaltata emolisi splenica *non primitiva*, ma conseguente all'azione di fattori morbigeni, che svolgono inizialmente la loro influenza su altri organi e tessuti, o nello stesso

sangue circolante, e inducono secondariamente nella milza un'accentuazione della sua normale funzione emocateretica, per effetto dello stesso abnorme aumento dei prodotti del processo emolitico extrasplenico. La milza è organo eminentemente reattivo che, anche di fronte a processi svolgentisi nell'ambito di altri organi, prontamente reagisce intensificando od esagerando le sue proprietà fisiologiche. L'asportazione della milza può così migliorare o guarire un processo morboso non primitivamente splenogeno, per il solo fatto di sopprimere uno fra i più importanti o forse il più importante anello della catena patogenetica, non ostante che il *primum movens* della malattia sia estraneo alla milza stessa. *Ho combattuto fin da allora e combatto tuttora la tendenza a mantenere il concetto della « splenomegalia emolitica » sostenuto da Banti e ancora oggi mantenuto da non pochi autori*, concetto per il quale, nella classificazione delle anemie emolitiche, si pone, per alcune di esse, al centro della situazione morbosa l'alterazione di un organo, che nulla dimostra in modo incontestabile doversi considerare quale primitivo e fondamentale fattore patogeno.

La morfologia del sangue nel tipo morboso illustrato in questo lavoro non offre nessun elemento dimostrativo per ritenere ch'esso rientri fra le « anemie emolitiche con ovalocitosi e poichilocitosi » o fra i casi della così detta « anemia emolitica con cellule falciformi ».

Nella letteratura sono state riportate osservazioni e forme cliniche, che ritengo meritino di essere ricordate, in quanto con la nostra forma hanno qualche punto di contatto.

E. Beuhamon ha richiamato l'attenzione sopra una sindrome descritta la prima volta da Brill, e di cui egli descrive un caso. La malattia è caratterizzata da un'anemia grave e progressiva, febbre elevata e continua, modica splenomegalia e notevole diminuzione dei globuli rossi senza polinucleosi e senza mielociti. All'autopsia si riscontrano lesioni banali. L'autore ritiene che accanto alle anemie febbrili proprie di alcune emopatie, delle anemie splenomegaliche e delle anemie febbrili di nota origine setticemica, costituiscano un tipo a sè le anemie febbrili acute di natura sconosciuta, ma ben distinte clinicamente ed ematologicamente. La forma da me studiata ha in comune con quella ricordata da Beuhamon la gravità del decorso e le manifestazioni febbrili, però non abbiamo elementi sicuri, soprattutto dal lato ematologico ed anatomo-istologico, per identificarle.

Pochi anni or sono O. Hirsch ha riferito il caso di un'anemia ipocromica (v. glob. 0,67) con leucocitosi, anisocitosi e poichilocitosi, assenza di forme giovanili, grosso tumore di milza e temperatura subfebbrile. Lo stesso reperto si è mantenuto a distanza di alcuni mesi; venne constatata l'assenza di parassiti e l'emocultura fu negativa. Fu sospettata un'anemia infettiva. Migliorò rapidamente in seguito a somministrazione di stovarsol e chinina. Questo tipo clinico offre una certa analogia con la forma da me osservata, ma se ne distacca per il non grave decorso. Escludiamo anche uno stretto rapporto di affinità con un gruppo di casi di anemia grave, sui quali è stata in questi ultimi anni richiamata l'attenzione degli studiosi, e caratterizzati da decorso febbrile acuto o subacuto, da intensa emolisi con reperto ematico più o meno simile all'a. perniciosa, denominata anemia emolitica acuta

o a. febbrile acuta (Lederer, Brill, Moscowitz), il cui argomento è stato ripreso da Greppi e da Holst.

Non possiamo inoltre riconoscere rapporti di connessione clinica ed ematologica tra la nostra forma e la così detta anemia infettiva cronica, di cui ha fatto oggetto di studio A. Edelmann, e caratterizzata da: decorso prolungato, prognosi favorevole, reperto quasi negativo dei vari organi, alterazioni ematologiche nel senso di un'anemia ipocromica, per lo più con leucopenia e linfocitosi relativa e manifesta eosinofilia. L'autore la ritiene, almeno in alcuni casi, una forma autonoma: in 10 di tali casi le ricerche ematologiche hanno dato la presenza di immagini simili ai protozoi. Anche R. Roller descrive 2 casi di anemia infettiva cronica, clinicamente ed ematologicamente somiglianti all'anemia infettiva descritta da Edelmann. Un altro caso corrispondente al quadro sopra ricordato è stato riferito da A. Vogl. Evidentemente tanto il decorso e la prognosi quanto i caratteri ematologici, salvo il decorso febbrile e l'ipocromia, differenziano fondamentalmente questo tipo morboso da quello da me personalmente studiato.

Certo è che l'elemento ematologico che contradistingue la nostra forma rispetto alle comuni anemie emolitiche, è rappresentato dalla *spiccata e costante diminuzione del valore globulare*, che ha oscillato fra 0,44 e 0,50: dunque un notevole grado di *ipocromia*. La maggior parte degli autori sono d'accordo nel ritenere che nelle anemie emolitiche, durante i periodi di deglobulizzazione, cioè quando le anomalie sanguigne sono espresse al massimo grado, il valore globulare resta uguale o superiore all'unità. Infatti le cause emolizzanti lasciano presso che intatto il valore emoglobinico della massa globulare residua, e se in secondo tempo si constata una diminuzione del valore globulare, c'è da pensare ch'essa sia in rapporto a deficiente rigenerazione (reperto clorotico rigenerativo), ovvero ad influenze emotossiche, che non sono da identificarsi con il puro meccanismo emolitico. Nulla vieta di pensare che l'ipocromia sia il risultato di un duplice meccanismo, emolitico ed emotossico insieme, almeno nel campo delle ipotesi patogenetiche. Tale duplicità di meccanismo chiarirebbe ancor meglio la genesi ed il significato del complesso ematologico nella nostra forma.

Che l'ipocromia costituisca un reperto non comune nelle anemie emolitiche si accorda anche con quanto sostiene H. C. Gram, il quale ammette che il valore globulare sia normale non ostante la presenza dei microciti. Anche Morawitz sostiene che nelle anemie emolitiche costituzionali il contenuto di emoglobina è diminuito in ragione della diminuzione dei globuli rossi, in modo che ne risulta un valore globulare di circa 1; però egli aggiunge che può eventualmente risultare più basso. Fa, ad esempio, eccezione alla regola un caso di anemia emolitica splenomegalica riferito da A. Adler, nel quale il valore globulare restò sempre al di sotto dell'unità. Ci permettiamo di osservare però che in tali casi, del resto eccezionali, non si può escludere l'intervento, accanto al meccanismo emolitico, di altri fattori.

Ma se è vero, in linea generale, che la spiccata ipocromia rappresenta un elemento ematologico importantissimo per la discriminazione clinica dei vari tipi di anemia, specialmente rispetto a quelli caratterizzati da una decisa ipercromia, in alcuni casi perde il suo valore diagnostico differenziale, se considerata soltanto in alcune fasi dell'emopatia. Ricordiamo ad esempio

la forma di anemia grave splenomegalica descritta da Bignami molti anni fa e particolarmente studiata da Pende: forma caratterizzata nel primo periodo dell'affezione morbosa da un'anemia semplice ipocromica, a cui seguiva in secondo tempo un tipo di anemia ipercromica perniciosiforme.

Nella varietà aplastica dell'anemia perniciosa progressiva si sono riferite, anche molti anni or sono, osservazioni con valore globulare ridotto (Engel e Lipowsky, Bloch, citati da Ricca Barberis). Anche quest'ultimo autore notò diminuzione del valore globulare in un caso di grave anemia a tipo aplastico in puerperio infettivo, in un altro di probabile anemia perniciosa aplastica ed in un terzo di anemia pseudoaplastica, cioè con reperto aplastico del sangue, ma con midollo rosso funzionante. Secondo l'autore, Meyer e Heinecke non solo ammettono tale possibilità, ma le attribuiscono anche una certa importanza diagnostica. Più recentemente J. Olivet ha riferito che su 130 casi di anemia perniciosa essenziale criptogenetica si trovarono 6 casi nella fase iniziale e 3 casi nello stadio della remissione, in cui uno dei segni caratteristici del quadro ematologico, cioè l'ipercromia, mancava; anzi egli aggiunge che bisogna abbandonare la distinzione fondamentale fra l'anemia ipocromica e la perniciosa.

Breidenbach ha riferito un caso di anemia di Biermer, nel quale durante le ultime 4 settimane il valore globulare discese da 1 a 0,6, il che cagionò un'erronea modificazione della diagnosi. Greppi, in un caso di splenomegalia emolitica con anemia perniciosiforme, constatò che la sindrome di anemia a tipo semplice ipocromico con tumore di milza fu dimostrata dagli esami medici nel primo stadio della malattia, caratterizzato da alternative di miglioramento e peggioramento, per alcuni anni, prima che si delineasse ematologicamente il quadro perniciosiforme.

Oltre due anni or sono ho avuto occasione anch'io di seguire il caso di un giovane di 29 anni, affetto da una forma di anemia perniciosa, che durante il suo decorso dimostrò più volte un valore globulare inferiore all'unità, pur rivestendo in altri periodi dell'osservazione il quadro ematologico completo dell'anemia di Biermer: in questo caso la resistenza globulare risultava alquanto aumentata (R^3 42; R^2 34; R^1 22); l'Hijmans v. d. Bergh indiretta era nettamente positiva e pronta, la diretta negativa. Il paziente migliorò straordinariamente con l'epatoterapia; è morto però un anno dopo per grave sepsi a decorso subacuto.

Lenhartz riferisce un caso di anemia perniciosa preceduta da una grave anemia ipocromica, a cui era seguito il ripristino delle normali condizioni ematologiche. Riferisce anche un altro caso (uomo di 61 anni), che aveva dimostrato *intra vitam* le note di un'intensa anemia ipocromica progressiva, mentre all'autopsia risultò una tipica anemia di Biermer. L'autore segnala le obbiezioni che possono muoversi alla concezione secondo la quale l'anemia perniciosa viene considerata come un quadro clinico ben delimitato. Noi siamo tuttavia d'avviso che tale concezione non debba perdere nulla della sua solidità per il solo fatto dell'esistenza di forme che dal lato ematologico non in tutti i periodi della malattia corrispondono appieno al quadro classicamente caratteristico. Possono sempre e sicuramente differenziarsi dall'anemia perniciosa quei casi che, come nella nostra forma, presentano come costante il complesso ematologico, che solo transitoriamente o periodicamente

può essere constatabile in via affatto eccezionale nel decorso dell'anemia perniciosa, soprattutto quando si ha la possibilità di non ritrovare, *post mortem*, all'esame anatomopatologico ed istologico, le tipiche note dell'anemia di Biermer.

L'ipocromia, soltanto se isolata dal complesso degli altri elementi ematologici e clinici, perde gran parte del suo valore discriminativo, in quanto sappiamo essere molteplici le cause e i meccanismi capaci di produrla. Ad esempio, già nell'età infantile è nota la così detta « oligosideremia dei bambini » (Rist e Guillemot) in soggetti non rachitici nè tubercolotici nè sifilitici, la cui alterazione fondamentale consiste in una sideropenia probabilmente di origine alimentare. v. Limbeck ed Hayem hanno osservato che l'emoglobinogenesi può essere depressa in conseguenza del difetto di nutrizione, o di aria o di luce.

Un certo abbassamento del valore globulare si può avere nelle anemie croniche post-emorragiche. A tal proposito credo opportuno ricordare succintamente un caso di mia osservazione atto, almeno da un certo punto di vista, a suffragare tale affermazione:

L. L., di a. 26, contadino; anamnesi famigliare negativa. Nega lues. Due anni e mezzo prima dell'ingresso in Ospedale, infezione malarica durata circa un anno. Scomparsi gli attacchi febbrili, ebbe *epistassi assai frequenti* e addirittura quotidiane e talora ripetentisi nella giornata; le epistassi si sono protratte fino a pochi giorni prima dell'entrata nel nostro reparto (8-III-1928). Da circa 3 mesi astenia, dolorabilità ai ginocchi, e progressivo pallore della cute e delle mucose.

All'*es. o.*: Pallore universale intenso a tonalità quasi cerea; note banali di bronchite disseminata; rumore anemico al cuore, e rumore di trottola alle giugulari; fegato debordante un dito; cospicuo tumore di milza, debordante fino a 2 dita al di sotto dell'ombelicale trasversa, e di consistenza dura; urine negative. Lievi temperature febbrili nelle ore avanzate della sera. *Wassermann* negativa; *Hijmans v. d. Bergh* diretta negativa sia pronta che ritardata; indiretta positiva (82 al colorimetro di Hellige). All'*esame del sangue*: Gl. r. 2.800.000; Hb 35; v. glob. 0,62; gl. b. 11.000. Anisocitosi assai spiccata, con numerose forme macrocitiche; assenza di corpuscoli rossi nucleati; a carico della serie bianca, presenza di non rari metamielociti. Assenza di plasmodi della malaria nonchè di altri parassiti.

In questo caso, nel determinismo dello stato anemico a tipo ipocromico hanno avuto un'importanza esclusiva le ripetute epistassi, o queste ultime hanno in certo modo facilitato lo svolgimento dell'emopatia, sulla base di altri meccanismi patogeni? La troppo breve osservazione di tale infermo, che spontaneamente uscì dall'ospedale dopo appena 5 o 6 giorni di degenza, non ci consente di dare una risposta esplicita al quesito sopra formulato. Esclusa l'infezione malarica cronica od in atto per l'assenza del reperto parassitario, e soprattutto per la leucocitosi, se l'ulteriore osservazione avesse dimostrato che il quadro anemico continuava a svolgersi sullo stesso tipo, dopo l'eventuale cessazione delle epistassi, avremmo potuto concludere per l'esistenza di una notevole affinità clinica ed ematologica fra questo caso e quello che è stato oggetto principale del nostro studio, e anche per esso avremmo forse stabilito la diagnosi di « anemia ipocromica criptogenetica » più o meno grave secondo il decorso e l'intensità dei rilievi ematologici.

Un certo grado d'ipocromia si può avere nelle anemie secondarie ad alcune intossicazioni (saturnismo, ecc.), alle infezioni croniche, come la tu-

bercolosi, la sifilide e la malaria cronica, ai tumori maligni, al rachitismo, ecc. Ricca-Barberis ritiene che lo stato clorotico non debba considerarsi in ogni caso come segno di una lesione degli elementi del sangue nei centri eritropoietici, secondo l'opinione di Naegeli, ma che possa avere anche il significato di un reperto rigenerativo, che avrebbe la sua più evidente esplicazione nelle anemie acute (post-emorragiche, tossiche, infettive, ecc.) e nelle poliglobulie vere. Egli riconosce però che più importante e frequente è il reperto clorotico degenerativo, cioè conseguente ad alterazione della funzione midollare o del sangue periferico, la cui causa va ricercata generalmente nell'intossicazione (azione *emotropa* dei fattori tossici, cioè alterazione endoglobulare senza distruzione, in contrasto all'azione *emolitica*, a cui consegue un'ipoglobulia senza modificazione del valore emoglobinico della massa globulare residua). Ma opportunamente aggiunge che non è possibile una divisione netta dei veleni ematici in v. ad azione emotropa e v. ad azione emolitica. Solo quando le alterazioni del contenuto emoglobinico si associano alle alterazioni morfologiche dei globuli rossi (microciti, macrociti), è dimostrabile, secondo l'autore, la diretta azione delle cause tossiche sul midollo delle ossa.

Recentemente Kaznelson, Reimann e Weiner hanno sostenuto che dal punto di vista etiologico l'achilia e i disturbi gastro-intestinali, che spesso precedono da molto tempo lo stato anemico, possono aver notevole significato nel dar luogo ad una forma di anemia a tipo clorotico (« achylische Chloranämie »), e credono, in completa analogia all'anemia perniciosa, alla possibilità che si tratti di un'intossicazione cronica di origine gastro-intestinale, che provocherebbe questo quadro morboso non che il danno sul midollo osseo. Il concetto non è nuovo perchè già Einhorn, Da Costa e più tardi Faber hanno descritto molti anni fa per la prima volta la presenza di anemie nell'achilia gastrica. Recentemente Witts ha segnalato un tipo di anemia senza cause apparenti, come emorragie, infezione, tossiemia, cancro, ecc., e caratterizzato da globuli rossi di dimensioni molto ridotte e contenenti scarsa emoglobina (valore globulare basso). Queste anemie microcitiche si riscontrano quasi esclusivamente nella donna in periodo genitale: hanno evoluzione cronica e scompaiono completamente nella menopausa. Le pazienti sono in genere anacloridriche e soffrono di costipazione cronica. I globuli rossi non sono molto diminuiti (3.500.000 nei casi più gravi); il valore globulare è di circa 0,50. In alcuni casi è palpabile la milza; la resistenza globulare è diminuita; la prognosi è buona. Sullo stesso argomento ha portato un notevole contributo personale D. T. Davies, il quale afferma anche che lo stesso tipo morboso si può svolgere in seguito ad interventi chirurgici sullo stomaco (resezione gastrica o gastro-enterostomia).

A proposito della possibile genesi enterogena di alcuni stati anemici ho osservato recentemente un caso di *grave anemia ipocromica* in soggetto di 54 anni, il quale 3 anni prima del suo ingresso in ospedale era andato soggetto ad un'affezione febbrile con dolori articolari diffusi, epistassi e disturbi intestinali (in un primo periodo alternative di stipsi e diarrea, in seguito stipsi ostinata). Dopo un lungo periodo di miglioramento, 5 mesi prima di entrare in ospedale, i disturbi intestinali si riaffacciarono con particolare dolenzia nei quadranti di sinistra dell'addome, modico tumore di milza, progressiva

anemizzazione, ed emissione di fecce in parte composte, in parte fluide: non contenenti amebe nè uova di parassiti, ma con presenza di globuli rossi e di pus. Le ricerche radiologiche ripetutamente eseguite esclusero un neoplasma del colon e dimostrarono note di dilatazione ed atonia gastrica non che di colite cronica: ciò è stato confermato anche dalla sigmoidoscopia. R. di Wassermann negativa. Durante la degenza in ospedale l'esame del sangue diede il seguente risultato: « Gl. r. 4.800.000; Hb 19; v. glob. 0,19; gl. b. 3000 ». In questo caso si può presumere che la grave ipocromia dei globuli rossi sia da mettersi in rapporto con le alterazioni croniche del tubo digerente e che queste abbiano provocato, attraverso un probabile meccanismo d'intossicazione, un grave danno al processo dell'emoglobinogenesi.

Evidentemente i tipi morbosi sopra ricordati non hanno alcuna affinità clinica con la forma che è principale oggetto di questo studio, e presentano soltanto in comune l'ipocromia dei globuli rossi.

W. Dameshec richiama l'attenzione sopra alcuni casi di anemia a tipo ipocromico più o meno grave, a reazione normoeritroblastica, con leucopenia, senza tumore di milza, senza aumento dei reticolociti, con tendenza all'ipocloridria ed all'achilia, e con decorso presentante una certa affinità clinica con l'anemia perniciosa. Secondo l'autore si tratta di un'anemia primitiva o essenziale, che è forse una varietà insolita dell'anemia perniciosa, e dovuta probabilmente a difettosa digestione del ferro organico, che avrebbe per conseguenza una sintesi anormale dell'emoglobina ed un'imperfetta maturazione degli eritroblasti nel midollo osseo.

Pur riconoscendo una certa analogia fra questo tipo morboso e quello da me descritto, c'è da escluderne con sicurezza l'identità clinica per l'assenza del tumore di milza, dei reticolociti, per la presenza della leucopenia, ecc.

Nel caso da noi osservato le alterazioni infiammatorie del tubo digerente, constatate specialmente a carico del grosso intestino, possono fornire un elemento di appoggio alla presunzione ch'esse abbiano direttamente o indirettamente influito sull'emoglobinogenesi; ma pur non essendo in grado di decidere se le lesioni intestinali sieno realmente da considerarsi come la prima espressione clinica ed anatomica del processo morboso, o come svolte sulla base di un processo già costituito, siamo piuttosto inclini ad ammettere quest'ultima genesi, data la relativa giovinezza delle lesioni infiammatorie a carico dell'intestino di fronte alle più avanzate lesioni di carattere sclerotico riscontrate nella milza e nel midollo delle ossa. In ogni modo dobbiamo ritenere probabile un meccanismo d'intossicazione per il quale i globuli rossi erano divenuti più fragili di fronte a cause emolizzanti di ignota natura, ed anche vulnerati particolarmente in rapporto alla funzione emoglobinogenetica negli stessi centri emopoietici. In favore di quest'ultima interpretazione milita anche il reperto quasi costante, nei ripetuti esami del sangue, delle alterazioni morfologiche dei globuli rossi (macrociti, microciti, poichilociti), documentanti un certo grado di meiopragia midollare.

Quanto al valore semeiologico della febbre nella forma da me studiata, si può ritenerla espressione di un processo infettivo in linea di presunzione ma non di certezza, sia perchè le ricerche batteriologiche sul sangue diedero risultato negativo, sia perchè, dovendosi ammettere in questa forma la componente emolitica, la febbre potrebbe anche esser messa in rapporto con la distruzione dei globuli rossi e non imputarsi direttamente alla causa emoliz-

zante: sappiamo infatti che le crisi di deglobulizzazione possono da sole dar luogo allo sviluppo di accessi febbrili. C'è però da obbiettare a questa interpretazione che nel nostro caso non abbiamo mai sorpreso delle vere crisi emolitiche espresse in spiccate e brusche modificazioni del reperto ematologico.

Il grave stato anemico è stato anche accompagnato da manifestazioni cliniche ed ematologiche di lieve diatesi emorragica: fra le prime le ecchimosi sottocongiuntivali e sottocutanee ricordate nel reperto autottico e le piccole emorragie a fiammella peripapillari all'esame oftalmoscopico, confermate all'autopsia sotto forma di emorragie retiniche multiple bilaterali; fra le seconde ricordiamo l'estrema piastrinopenia constatata negli strisci, il lieve aumento di durata dello stillicidio, un sensibile aumento del tempo di coagulazione e l'irregolare retrazione del coagulo.

Le ricerche ematologiche nel nostro caso, per quanto si riferisce alla presenza di eritroblasti nel sangue circolante, indurrebbero a farci ravvicinare questa forma alle anemie aplastiche, dato il loro scarso e non costante reperto, ma stanno contro tale interpretazione sia l'esistenza di una certa attività normoeritropoietica dimostrabile nei reperti istologici, sia la mancanza di una spiccata neutropenia assoluta a carico della serie bianca eccetto negli ultimi reperti ematologici. Tuttavia, a parte la considerazione che in questa forma morbosa è dimostrabile anche una componente emolitica, dobbiamo ammettere una relativa ipoplasia dei centri eritropoietici, e più propriamente una *displasia* di essi nel senso della produzione di globuli rossi costantemente ipocromici, non che un certo deficit nell'attività normoleucopoietica, data la relativa granulocitopenia associata a monocitosi nel sangue circolante e negli strisci del midollo osseo, e data soprattutto l'abbondanza di elementi mononucleati del tipo indifferenziato insieme con la scarsezza dei mielociti e dei granulociti differenziati nei preparati istologici. Possiamo così ritenere che un probabile processo di *mielotossicosi* abbia colpito in modo elettivo gli elementi reticolo-endoteliali, stimolandone la evoluzione più nel senso istiocitico o monocitoide che nel leucoblastico. Naturalmente dobbiamo ritenere, da un punto di vista almeno convenzionale, che tale complesso morboso sia da considerarsi non costituzionale ma acquisito, cioè dovuto all'intervento di cause capaci di determinare una profonda alterazione dei centri emopoietici e di spiegare contemporaneamente un'influenza emolitica, cause esogene sopravvenute presso a poco all'inizio delle manifestazioni cliniche; ma non possiamo escludere in modo assoluto, in analogia con quanto alcuni autori (Paschkis, ecc.) ritengono a proposito della distinzione degli itteri emolitici in familiari ed acquisiti, che una certa labilità costituzionale, sia nel senso morfologico sia in quello biologico o funzionale, preesista anche in queste forme clinicamente insorgenti con tutte le apparenze di un processo acquisito. Ciò valga tanto per la componente emolitica quanto per la emo- o mielotossica.

Che il sistema retico-endoteliale sia particolarmente colpito in questi casi non è soltanto dimostrato dalla monocitosi periferica e centrale, la cui origine istiocitaria non è per altro del tutto accertata, ma anche dall'abbondanza delle cellule endotelioidi all'esame del succo splenico, e principalmente dalle alterazioni istologiche della milza, del fegato. delle glandole linfatiche e del midollo osseo, nei cui tessuti non abbiamo soltanto constatato le note di una

esaltata attività macrofagica ma anche l'iperplasia di cellule monocitoidi e indifferenziate non che di altre varietà di cellule a carattere istioide tanto nella milza quanto nel midollo osseo: l'attività proliferativa degli elementi di tal sistema è però, nella nostra forma, turbata nella sua normale evoluzione emo- e leucopoietica, stando al concetto unitario della genesi emoistioblastica delle cellule del sangue, secondo Ferrata. E ben si appone Cesa Bianchi quando include le anemie emolitiche fra le malattie del sistema reticolo-endoteliale nella classificazione ch'egli propone, e che costituisce un tentativo di raggruppamento di svariati processi morbosi sul comune denominatore di detto sistema: sistema che per precipuo merito di Aschoff rappresenta forse il centro di attrazione più importante negli orientamenti istogenetici e biologici della moderna patologia.

Credo ora opportuno richiamare l'attenzione sopra un punto importante dell'indagine anatomica ed istologica condotta nel nostro caso, cioè sulle note di sclerosi della volta cranica, delle costole, e sulla mielosclerosi delle ossa lunghe. L'importanza di tali lesioni scaturisce principalmente dalla considerazione che la letteratura ci ammaestra sul nesso talvolta esistente fra l'osteosclerosi ed alcune forme di anemia. È noto che al principio di questo secolo (1904) l'osteosclerosi è stata particolarmente studiata in quella oramai ben delineata forma morbosa, che si designa col nome di « Marmorknochenerkrankung » o malattia di Albers-Schönberg, di cui sono stati raccolti 16 casi da P. Clairmont e H. R. Schinz, prima dell'osservazione di Zadek. Stando ad un articolo sintetico di quest'ultimo autore (1928), si tratta di una sclerosi endostale eccessiva ed universale, spesso famigliare, osservata nei giovani ed anche nei neonati, che conduce talvolta ad obliterazione completa delle cavità midollari od a metastasi calcaree nei reni, nelle arterie ed in altri organi. Per il restringimento del midollo osseo, si ha una mielopoiesi extramidollare nella milza, nel fegato e nelle glandole linfatiche. Ne consegue un'anemia ipocromica con leucopenia e trombocitopenia. Si rinvengono come espressione di un processo che comprime il midollo osseo alcuni normoblasti e mielociti, non che anisocitosi e poichilocitosi; si ha anche un cospicuo tumore di milza e un ingrandimento del fegato e delle glandole linfatiche, che talvolta insieme con l'anemia appaiono in uno stadio ulteriore rispetto all'osteosclerosi congenita. Se la pressione del tessuto osteoplastico non è molto spiccata, può per molto tempo svolgersi un'emopoiesi fisiologica. In questa forma l'anemia mielogena deve ritenersi come una manifestazione secondaria ad una primitiva osteosclerosi che poggia sulla metaplasia del tessuto fibroso. Di fronte a tale forma c'è un secondo gruppo di quadri morbosi in cui l'osteosclerosi può ritenersi secondaria ad un'affezione midollare che rappresenta patogeneticamente il primo processo; a tal gruppo appartengono forse le più frequenti osteosclerosi nell'anemia grave senile (Assmann). Secondo Zadek un'anemia osteosclerotica è probabile, quando il quadro ematologico dimostra i segni dell'anemia aplastica nella trombocitopenia e leucopenia con relativa linfocitosi ed ipocromia. Teoricamente per lo meno sarebbe possibile anche nell'età avanzata un'osteosclerosi parziale primitiva con ematopoiesi metaplastica, od anche una vera « Marmorknochenerkrankung » acquisita e gradualmente sviluppata. Lo stesso Zadek descrive un caso in un uomo di 58 anni.

Anche F. Reiche ha riferito un caso di osteosclerosi generalizzata, a decorso cronico, in un paziente di 49 anni: negli ultimi anni l'anemia grave era soprattutto notevole per l'intensa caduta dell'emoglobina; vi era anche grosso tumore di milza.

Osservazioni anche più recenti sono quelle di G. Engelmann (1 caso), di D. M. Greig, che ha studiato soprattutto l'aspetto delle ossa del cranio, ed ha constatato un aumento considerevole di spessore delle pareti, che nei suoi casi raggiungeva 17-18 mm., delle bozze esterne ed interne, di von U. Kudryawtzewa in 3 casi (un bambino e i suoi genitori), di W. Lauterburg in 2 casi (padre di 42 anni, figlio di 16 anni), e di Schmaltz in un caso.

Per quanto concerne il caso nostro, possiamo certamente concludere che esso non corrisponde al quadro clinico della malattia di Albers-Schönberg: tuttavia, tenuto conto che anche quest'ultima può clinicamente apparire come malattia acquisita, e che insieme con le alterazioni ossee si ha generalmente un reperto ematologico del tipo dell'anemia ipocromica, non possiamo sottrarci del tutto all'impressione che alcuni punti di contatto o qualche analogia la nostra forma presenti con la malattia sopra descritta. Insistiamo però nel ritenere che tale analogia non è sufficiente a stabilire una vera affinità clinica fra le due forme morbose, anche per la considerazione che nel nostro caso, oltre che non è stato studiato l'apparato scheletrico *in toto*, nella diafisi omerale più che un restringimento della cavità midollare è stato propriamente constatato un processo di mielosclerosi con accenni di metaplasia ossea, mentre l'osteosclerosi vera e propria era più nettamente rilevabile, già all'esame macroscopico, a carico delle ossa della volta del cranio e delle costole. L'analogia acquisterebbe maggior valore se si pensasse che un più lungo decorso cioè una maggiore cronicità del processo avesse eventualmente permesso la formazione di una più tipica e completa forma di osteosclerosi.

Quanto alla questione se le alterazioni ossee sieno o no primitive rispetto alle alterazioni sanguigne, siamo inclini ad ammettere che le lesioni ossee e soprattutto le midollari, sotto la forma di una fondamentale iperplasia del tessuto reticolo-endoteliale, che abbiamo constatato anche a carico del fegato e della milza, e che volge attraverso un processo di presumibile continuità istogenetica verso l'iperplasia del tessuto collageno, rapresentino nel caso nostro l'alterazione primitiva, che ha cagionato il grave danno all'ematopoiesi, realizzando un tipo di anemia grave ipocromica, che trova un certo riscontro nell'ipocromia generalmente constatabile nella maggioranza dei casi di osteosclerosi.

Con questa ipotesi veniamo in certo modo a convalidare il concetto dell'origine midollare, cioè mielotossica della nostra forma, accanto al meccanismo emolitico sopra discusso: *tanto la mielotossicosi quanto l'emolisi possono considerarsi effetto della stessa causa o dello stesso complesso di cause, la cui natura ci sfugge, ma che in linea ipotetica si può presumere sieno rappresentate da un processo infettivo d'ignota origine.*

*
* *

Volendo ora gettare uno sguardo d'insieme sui più importanti reperti istologici per cercare di comprenderne l'intimo significato rispetto al quadro

clinico, possiamo esplicitamente affermare che tanto le alterazioni spleniche quanto quelle del fegato e del midollo osseo documentano con certezza un processo emolitico per le evidenti note di siderosi e di disintegrazione dei corpuscoli rossi, sotto forma di accumuli di pigmento sia extra- sia intracellulari, cioè inclusi negli elementi del tessuto reticolo-endoteliale (macrofagi, cellule endotelioidi, cellule del Kupffer, ecc.). Le alterazioni del midollo osseo a tipo sclerotico associate ad un certo grado di osteosclerosi ci forniscono la ragione precipua o per lo meno l'esponente morfologico più dimostrativo del grave processo anemico a tipo ipocromico, con segni di reazione a carattere rigenerativo abbastanza evidenti nei centri emopoietici, scarsi od assenti nel sangue circolante. Le alterazioni di questi organi si associano anche a manifeste note d'iperplasia e d'ipertrofia del tessuto reticolo-endoteliale, tanto nei riguardi delle fibre a graticcio quanto degli elementi cellulari, la cui iperplasia è maggiormente spiccata nella polpa splenica in forma di frequenti accumuli, spesso a tendenza sinciziale, di cellule di natura evidentemente istiocitica. Importanza di ordine accessorio hanno le note di sclerosi atrofica dei follicoli malpighiani con accenni di fibradenia.

L'iperplasia del tessuto reticolo-endoteliale può essere considerata, accanto alla meiopragia midollare e conseguente spiccata ipocromia degli eritrociti ed al processo emolitico, quale probabile effetto delle stesse cause che hanno cagionato in parte con meccanismo diretto le alterazioni ematologiche, ed in forma di una vivace reazione aggravante forse per sè stessa gli effetti del processo mielotossico ed emolitico, sia mediante l'attiva eritrofagia, sia preparando il terreno alla neoformazione del tessuto collageno, che non può che ostacolare ulteriormente la rigenerazione degli elementi sanguigni. L'iperplasia degli elementi endotelioidi è stata particolarmente evidente anche nelle glandole linfatiche.

I segni della viziata rigenerazione dei globuli rossi si associano anche a quelli di un certo rallentamento evolutivo per quanto riguarda la granulocitopoiesi, come documentano i preparati del midollo osseo.

Quanto alle lesioni intestinali, pur non potendo escludere in modo assoluto la loro primitività, tendiamo a ritenerle piuttosto quali alterazioni anatomiche secondarie o di carattere contingente.

Le lesioni descritte a carico degli altri organi (polmoni, cuore, reni, pancreas, testicoli, capsule surrenali) non ci sembrano avere un importante significato quanto ad illuminare la genesi delle lesioni a carico degli organi emolinfopoietici, e debbono anch'esse ritenersi con molta verosimiglianza come concomitanti o conseguenti alle ignote cause del processo morboso per una parte, e per l'altra come secondarie allo stato anemico grave.

Conclusioni sintetiche:

Lo studio clinico, ematologico ed anatomo-istologico del quadro morboso da me illustrato ha messo in evidenza una forma di *anemia grave* a decorso subacuto-cronico, con manifestazioni febbrili, caratterizzata dalla *costante ipocromia dei globuli rossi, da note di rigenerazione ematica scarse od assenti in circolo, presenti nei centri emopoietici*, da segni clinici, ematologici e soprattutto istologici di *emolisi*, che non da *relativa ipoplasia mieloide per quanto riguarda gli elementi maturi della serie granulocitica.* Le

alterazioni istologiche fondamentali consistono in evidenti segni di *siderosi a carico degli organi emopoietici e parzialmente dei reni*, in una spiccata *iperplasia ed ipertrofia del tessuto reticolo-endoteliale*, tanto per quanto riguarda le fibre « a graticcio » quanto per la presenza di *numerosi elementi del tipo istioide, accumulati specialmente nella polpa splenica* e nel midollo osseo, in una secondaria neoformazione di tessuto collageno in questi stessi organi, e in note di *parziale osteosclerosi* che insieme con la *mielosclerosi* si può presumere abbiano avuto una certa importanza patogenetica nel determinismo della grave anemia. La stessa iperplasia degli elementi reticolo-endoteliali può considerarsi l'esponente istologico di quella profonda deviazione evolutiva del processo emopoietico, che ha culminato nella grave sindrome ematologica sopra descritta.

Non può formularsi alcuna conclusione sicura sul significato delle lesioni a tipo difteroide constatate a carico dell'intestino, se cioè sieno da considerarsi o no come primitive e perciò aventi una certa importanza causale o patogenetica nel determinismo dello stato anemico, ma si ha ragione di ritenerle con maggiore probabilità come secondarie o contingenti.

Nel campo delle anemie gravi criptogenetiche merita di essere individualizzato nosograficamente questo tipo di *anemia grave a forma ipocromica presumibilmente di origine mielotossica ed emolitica, a manifestazioni febbrili, a decorso subacuto-cronico, ad eziologia per ora incognita e ad esito letale*. Ulteriori eventuali osservazioni di casi consimili potranno forse meglio consolidare l'autonomia clinica di tale forma morbosa, specialmente nei confronti dell'anemia perniciosa.

RIASSUNTO.

L'A. illustra una forma di anemia grave ipocromica, in parte emolitica, in parte di presumibile origine mielotossica, a decorso subacuto-cronico, con manifestazioni febbrili, criptogenetica per la mancanza di sicuri elementi etiologici, quasi del tipo pseudoaplastico per quanto riguarda gli elementi della serie rossa, e ad esito letale.

Dal punto di vista istologico questa forma morbosa presenta oltre che le note di una emosiderosi evidente a carico del fegato, della milza, del midollo delle ossa e parzialmente dei reni, anche una cospicua iperplasia del tessuto reticolo-endoteliale nei tre primi tanto nel senso degli elementi istioidi quanto delle fibre a graticcio, una notevole sclerosi spleno-midollare, non che un certo grado di osteosclerosi, non certamente estranee alla genesi dell'ipocromia nel grave stato anemico.

Nel vasto campo delle anemie gravi questa forma, che trova forse per ora soltanto vaghe e parziali analogie con altri tipi morbosi riportati nella letteratura, e in ogni modo non tali da dimostrarne l'identità, merita di essere particolarmente segnalata, anche in attesa di ulteriori eventuali conferme, atte a convalidarne l'autonomia clinica, ematologica ed anatomo-istologica, specialmente nei confronti dell'anemia perniciosa.

Roma, marzo 1932.

BIBLIOGRAFIA.

ADLER A. Münch. med. Woch., 1927, p. 2167.
ANTONELLI G. *Intorno agli itteri emolitici*. Policlinico, Sez. Medica, 1913.
BEUHAMON E. Le Sang, n. 1, 1929.
BEURMANN, BITH et CAIN. Bull. Soc. Méd. Hôpit., 2 déc. 1910.
BOLLER R. Wien. Arch. f. inn. Med., Bd. 15, H. 3, p. 429, 1928.
BREIDENBACH O. Deut. med. Woch., 1926, n. 47.
DAMESHEC W. The Amer. Journ. of the Medical Sciences, oct. 1931.
DAVIES D. T. The Lancet, 22 agosto 1931.
EDELMANN A. Wien. Arch. f. inn. Medizin, Bd. XIV, H. 3.
ENGELMANN G. Fortschr. Röntgenstr., 39, 1101, 1929.
ESPOSITO E. Rassegna Medica, 1929, n. 2.
FERRATA A. *Le emopatie*. Soc. ed. libraria, 1923.
FIESSINGER, DECOURT et LAUR. Le Sang, tome V, n. 3, p. 257, 1931.
GRAM H. C. Münch. med. Woch., 1921, p. 1063.
GREIG D. M. Edinburgh medical Journal, XXXVI, n. 8, 1929.
GREPPI E. Policlinico, Sez. Medica, 1927, pp. 217 e 273.
GREPPI e SEMENZA. Haematologica, 1931, fasc. I.
HIRSCH O. Münch. med. Woch., 1926, p. 2194.
KAZNELSON, REIMANN u. WEINER. Klin. Woch., 1929, p. 1071.
KUDRJAWTZEWA V. Arch. Klin. Chir., 159, 658, 1930.
LAUDA E. Klin. Woch., 1928, p. 1109.
LAUTERBURG W. Dtsch. Z. Chir., 230, 308, 1931.
LEDERER. Amer. Journ. Med. Scienc., 170, 1925.
LENHARTZ. Klin. Woch., n. 30, 1930, p. 1428.
MEYER u. HEINECKE. Münch. med. Woch., 1906, n. 17, p. 793.
MICHELI F. *Splenomegalie emolitiche*. Relazione al XXXV Congr. della Soc. ital. di Medicina interna.
MORAWITZ P. Münch. med. Woch., 1922, p. 787.
ID. *Blutkrankheiten* (in v. BERGMANN-STAEHELIN. Handlb. d. inn. Med., Bd. 4).
NAEGELI O. Schweiz. med. Woch., 1925, n. 46.
OLIVET J. Klin. Woch., 1926, n. 34.
PASCHKIS. Wien klin. Woch., 1930, I, 166.
REICHE F. Münch. med. Woch., 1929, I, 1078.
RICCA-BARBERIS. *Studi ematologici*. Unione Tipografico-Editrice Torinese, 1912.
SCHMALTZ. Klin. Woch., 1931, p. 1475.
SONNENFELD A. Ibid., 1928, p. 1585.
VOGL A. Ibid., 129, p. 1006.
WASSILJEFF. Haematologica, II, vol. I, fasc. 1, p. 52.
WIDAL et ABRAMI. *Nouveau Traité de Médecine* ROGER-WIDAL-TEISSIER, fasc. XVI, 1928, pp. 251-282.
WITTS. British medical Journal, n. 3697, 14 nov. 1931.
ZADEK I. Klin. Woch., 1928, p. 1848.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1932 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XXXIX Roma, 1° Luglio 1932 - X Num. 7

"IL POLICLINICO,,

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma.
Direttore: Prof. C. Frugoni.

Contributo sperimentale alla conoscenza dei rapporti tra fenomeni periodici e alternanti del cuore.

Virgilio Chini, assistente effettivo,
docente di Patologia Generale e di Patologia Medica.

Il problema dell'alternanza del cuore è tuttora assai oscuro: a noi manca ancora una visione precisa intorno al suo intimo significato biologico. In fondo, le singole teorie volta a volta presentate per una sua spiegazione ed interpretazione sono risultate sinora tutte più o meno incomplete o non sufficienti comunque a darci piena ragione in ogni caso di questa veramente singolare alterazione del cuore.

È possibile che un certo passo in avanti si faccia ammettendo che l'alternanza possa essere una manifestazione patologica interessante non solo ed esclusivamente la proprietà contrattile del muscolo cardiaco, ma anche altre singole proprietà funzionali del cuore. Una tale ipòtesi può trovare riscontro in una serie di osservazioni piuttosto recenti, secondo cui alcuni AA. tendono a fare un capitolo a sè di alcuni fatti di alternanza osservabili all'elettrocardiogramma: tale distinzione, che non è tuttavia da tutti condivisa, trova d'altronde una certa giustificazione nel fatto che non esiste un « equivalente » elettrocardiografico sicuro e costante dell'alternanza meccanica del cuore, e che alternanza del polso e alternanza rilevabile all'elettrocardiogram-

ma sono fatti che vanno tra loro assai frequentemente dissociati. Su tali fatti, dei quali mi sono anche altrove occupato (4), e sui quali per mio consiglio è ritornato recentemente e con sufficientemente larga documentazione grafica il dott. Formenti (lavoro in corso di pubblicazione), non intendo ora fermarmi. Ma pur ammettendo che a lato, forse più che indipendentemente dalla pura e semplice alternanza della contrattilità del cuore, possano esistere manifestazioni patologiche di altre proprietà funzionali del miocardio che si esplichino secondo un andamento alternante, qual'è il motivo per cui funzioni ad andamento, in condizioni normali, ritmico, quali sono quelle fondamentali del cuore (attività formativa dello stimolo, eccitabilità, conducibilità, contrattilità), tendono in condizioni patologiche ad assumere andamento alternante? Così posto, il problema non è più limitato a vedere nell'alternanza l'espressione di una « asistolia parziale » secondo Gaskell-Hering, o di una « iposistolia totale alternante » secondo Wenckebach (1), ma assume una estensione più vasta.

Nel corso di osservazioni cliniche e sperimentali sull'alternanza del cuore, ho tratto tra l'altro il convincimento che manifestazioni alternanti possano essere avvicinate nel loro significato biologico a fenomeni di ordine periodico. Un tale concetto non mi sembra debba del resto anche « a priori » trovare obiezione fondamentale, essendo sufficiente ammettere che il « periodo » che caratterizza un ritmo periodico, assuma una « lunghezza » doppia dell'intervallo di stimolazione, perchè ne risulti un ritmo di aspetto alternante. Tale il presupposto. Ed effettivamente alcune ricerche sperimentali da me praticate particolarmente sul cuore isolato di rana sembrano documentare l'esistenza di rapporti fra ritmi periodici e ritmi alternanti. L'illustrazione e l'interpretazione di tali rapporti costituiscono l'oggetto di questa nota.

*
* *

Le indagini sono state condotte su cuori isolati di rana (metodo di Straub) perfusi con soluzioni a concentrazioni variate di acido gliossilico (2). Non è però mio intendimento di analizzare qui l'azione dell'acido gliossilico di per sè, che, come è noto, è considerato veleno spiccatamente alternogeno; intendo invece precisare che se i fatti di cui ora riferirò si sono sì osservati in seguito a trattamento con acido gliossilico nel cuore di rana sospeso, io non intendo per questo vedere sicuramente tra i due fatti rapporti da causa a effetto: che i fenomeni alternanti da me osservati fossero veramente dipendenti dall'azione dell'acido gliossilico, il che può essere, o fossero invece più che altro dovuti alle male condizioni di nutrizione del cuore sospeso, il che può ugualmente essere, ciò non ha, o ha scarsa importanza nello studio biologico dei fatti da me osservati. Indipendentemente quindi per ora da quello

(1) Sono queste le due teorie classiche fondamentali per l'interpretazione patogenetica dell'alternanza cardiaca.

(2) Preparato direttamente per elettroriduzione dall'acido ossalico dal dott. Bragagnolo nell'Istituto di Chimica Generale della R. Università di Ferrara, neutralizzato al momento dell'uso con carbonato di sodio, e addizionato, sempre al momento dell'uso, con cloruro di calcio, secondo quanto consigliano Kahn e Starkenstein (13) per privarlo delle traccie, eventualmente presenti, di acido ossalico.

che può essere il meccanismo d'azione dell'acido gliossilico, mi limito qui a considerare alcuni rapporti che sembrano esistere tra fenomeni periodici e manifestazioni alternanti dell'attività funzionale del cuore.

*
* *

Frequentemente nelle condizioni surriferite è stato possibile osservare la comparsa di ritmi periodici di vario tipo, e a questo campo intendo limitare le mie attuali osservazioni.

I classici « periodi di Luciani » furono osservati poche volte; più spesso invece si ebbero ritmi periodici con assai brevi periodi di riposo tra un gruppo di contrazioni e l'altro: generalmente l'intervallo era rappresentato dalla mancanza, periodicamente ripetentesi, di una contrazione; la lunghezza di tale « periodo » è stata nei singoli casi diversa e variabile: prevalente è stato il carattere della « variabilità »; con il che intendo dire questo: che la mancanza periodica di una contrazione cardiaca si verificava da principio raramente, cioè dopo un discreto numero di contrazioni regolari e ritmiche; e che successivamente questa mancanza periodica di una contrazione interveniva di mano in mano sempre più di frequente; così, a ritmi periodici caratterizzati dal susseguirsi di gruppi tutti uguali di 10-9-8 contrazioni ciascuno rispettivamente, subentravano ritmi a gruppi di 5-4-3 contrazioni sempre regolari. Ciò risulta dalle figure riportate (fig. 1-2). L'indagine elettrocardiografica ha potuto documentare non trattarsi di periodici blocchi atrio-ventricolari, ma di vero ritmo periodico (fig. 3). In qualche caso le contrazioni che costituiscono ciascun gruppo non sono tutte tra loro della medesima altezza, ma presentano delle variazioni che a volte assumono un aspetto alternante; quasi sempre la prima contrazione di ciascun gruppo, quella cioè che segue la pausa, è nettamente più alta sia di quelle precedenti sia delle successive (fig. 4); il che è espressione di una nota legge di cardiologia generale; questo comportamento si riallaccia senza dubbio alle moderne vedute del Wenckebach sulla alternanza post-extrasistolica, cui mi basta aver di sfuggita accennato.

Collegato a questi ordini di fatti credo di poter considerare il cosidetto fenomeno del « dimezzamento » della frequenza del ritmo (« Halbierung ») (fig. 5); fatto questo che ho constatato ripetutamente nel corso di queste ricerche e che non è tuttora ben chiaro.

Per spiegarlo si è generalmente pensato all'instaurarsi di un blocco atrio-ventricolare regolare 2:1; di modo che di due contrazioni atriali solo una è seguita da contrazione ventricolare, l'altra rimanendo bloccata: per precisare un tale fatto occorre però un'indagine elettrocardiografica, il che generalmente nello studio del cuore isolato di rana non è stato fatto. Nelle mie ricerche, praticate spesso col contemporaneo studio elettrocardiografico, ho potuto invece a volte osservare che l'improvviso dimezzamento della frequenza del ritmo non era legato all'istituirsi di un blocco atrio-ventricolare (il che a volte realmente ho io pure osservato), bensì alla totale assenza regolarmente succedentesi di una intera rivoluzione cardiaca. Spesso questo fatto si è verificato variamente intrecciato con manifestazioni di tipo periodico: le figure che riporto documentano alcuni dati relativi a tale punto

e sono particolarmente chiare per la contemporanea registrazione meccanica ed elettrocardiografica (fig. 6).

Mi sembra quindi poter concludere che si dànno a volte casi di ritmi periodici in cui è momentaneamente sospesa per la durata di una rivoluzione cardiaca la formazione dello stimolo cardiaco: questa sospensione dell'attività formativa dello stimolo presenta un andamento a volte nettamente periodico e si ripete regolarmente dopo un determinato numero di rivoluzioni; la durata di questi « periodi » è però variabile e si passa man mano a ritmi in cui tale sospensione interviene più frequentemente sino a verificarsi regolarmente dopo ogni rivoluzione: a questo punto il ritmo presenta una frequenza che è metà di quella del ritmo originario: ci troviamo cioè di fronte al fenomeno del « dimezzamento » della frequenza, che può essere raggiunto sia, come abbiamo ora detto, gradualmente, sia improvvisamente (vero fenomeno dell'« Halbierung »). Ma nell'un caso e nell'altro è probabile che si tratti realmente di un medesimo fatto intervenuto attraverso modalità diverse: e cioè di un fenomeno « periodico » che assume aspetto « alternante » intervenendo ritmicamente dopo ogni rivoluzione.

E allora è logico considerare in tali casi questa particolare « alternanza » dell'attività formativa dello stimolo niente altro che come un aspetto particolare di un fenomeno ad andamento periodico a carico dell'automatismo del cuore.

*
* *

Le mie osservazioni sul cuore isolato di rana mi hanno permesso di prendere ancora in considerazione rapporti tra fenomeni periodici e fenomeni alternanti anche nei riguardi di altre proprietà funzionali del cuore oltre quella già considerata dell'automatismo.

Senza perdermi in parole, riporto un'osservazione relativa alla funzione di conducibilità dello stimolo.

Si tratta di un ritmo « periodico » dovuto a blocco « periodico » atrio-ventricolare, ritmicamente e regolarmente intervenente dopo 5 rivoluzioni cardiache complete (3); ne consegue un ritmo « periodico » da blocco « pe-

---

(3) Queste mie osservazioni sull'esistenza di rapporti tra fenomeni periodici ed alternanti a carico della conducibilità atrio-ventricolare dello stimolo erano già state comunicate da parecchi mesi, quando è apparso un lavoro di Kisch (*Pflügers Arch.*, 229, 1931, 236) che riporta osservazioni sperimentali sull'esistenza di alterazioni periodiche della conducibilità atrio-ventricolare nel cuore isolato di rana indotte dall'azione di alcuni metalli bivalenti ($Mn\,Cl_2$). Con l'accentuarsi dello stato di intossicazione cardiaca dovuta al cloruro di manganese, all'alterazione periodica della funzione (conducibilità) subentra una abolizione totale, per lo meno temporanea, della funzione stessa rilevata dall'istituirsi di un blocco completo atrio-ventricolare. E ciò avviene in alcuni casi limitatamente alla funzione di conducibilità mentre sono conservate la eccitabilità e la contrattilità della muscolatura degli atrii e del ventricolo; in altri casi le alterazioni periodiche riguardano altre funzioni: formazione dello stimolo, contrattilità ed eccitabilità del miocardio ventricolare e sono pure dovute all'azione di sali di metalli bivalenti (cloruro di manganese, cloruro di calcio) (Calibe, *Z. Kreislauffors.*, 20, 1928, 463; Cremer e Schweitzer, *Ibid.*, 24, 1932, 65). L'A. infine riporta una grafica di cuore isolato e perfuso con Ringer con contenuto doppio della norma di cloruro di calcio ed in cui

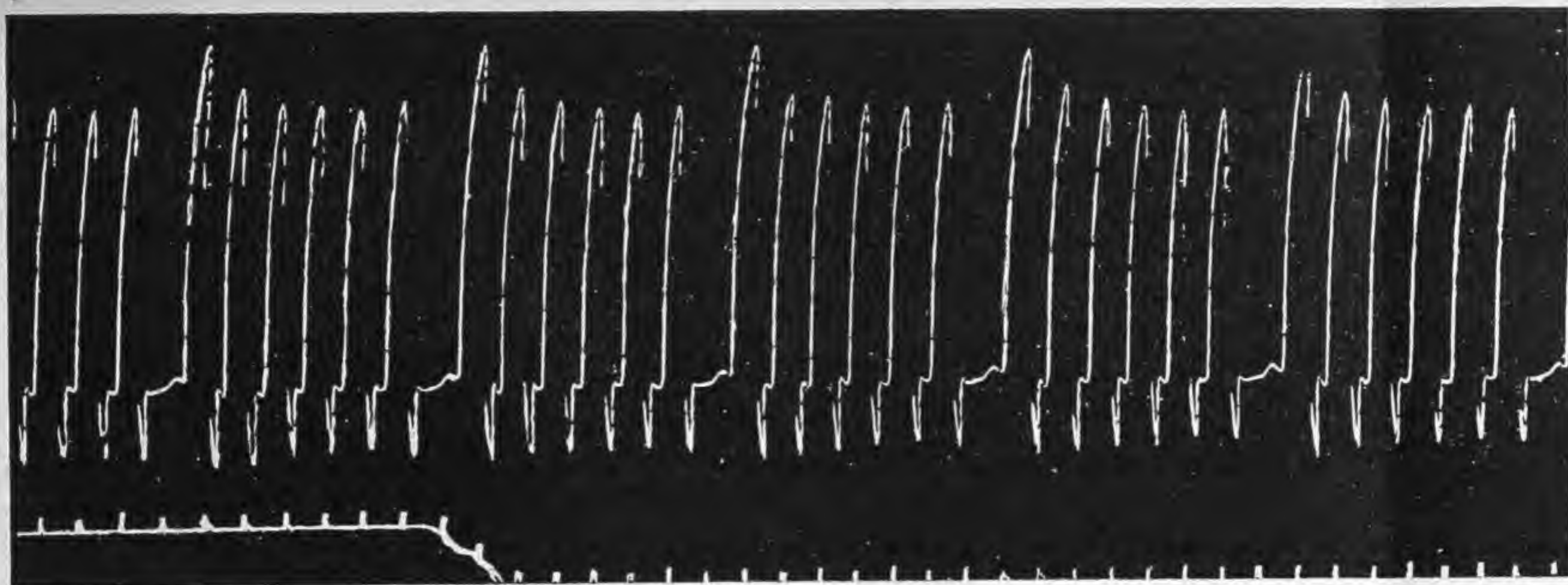



FIG. 1. — Esperimento n. 18: rana gr. 30; cuore isolato alla Straub; soluz. di acido gliossilico all'1 °/₀₀₀. Ritmo periodico a periodi regolari di 6 gruppi di pulsazioni.

FIG. 2. — ... di 3 ...

FIG. 3. — Esperimento n. 21: rana gr. 70; cuore isolato alla Straub; curva elet... di un ritmo periodico a periodi di 4 pulsazioni, ad un ritmo periodico a ... gato a fenomeni di blocco atrio-ventricolare.

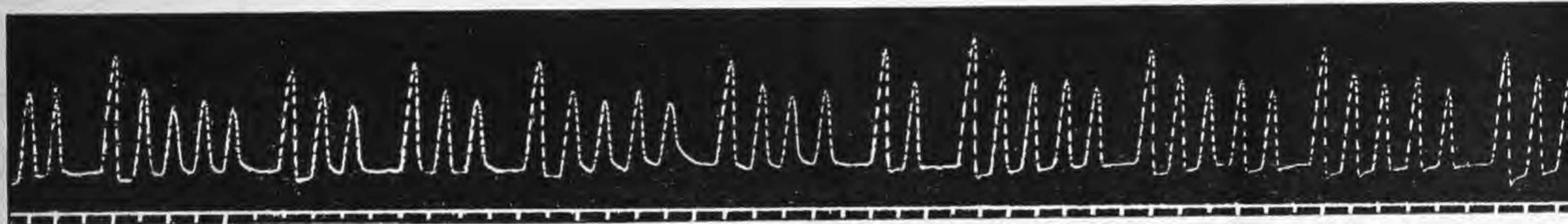



FIG. 4. — Esperimento n. 25: Id. come fig. 3. Ritmo periodico ad andamento variabile; nei singoli gruppi vi è a volte te... andamento alternante.

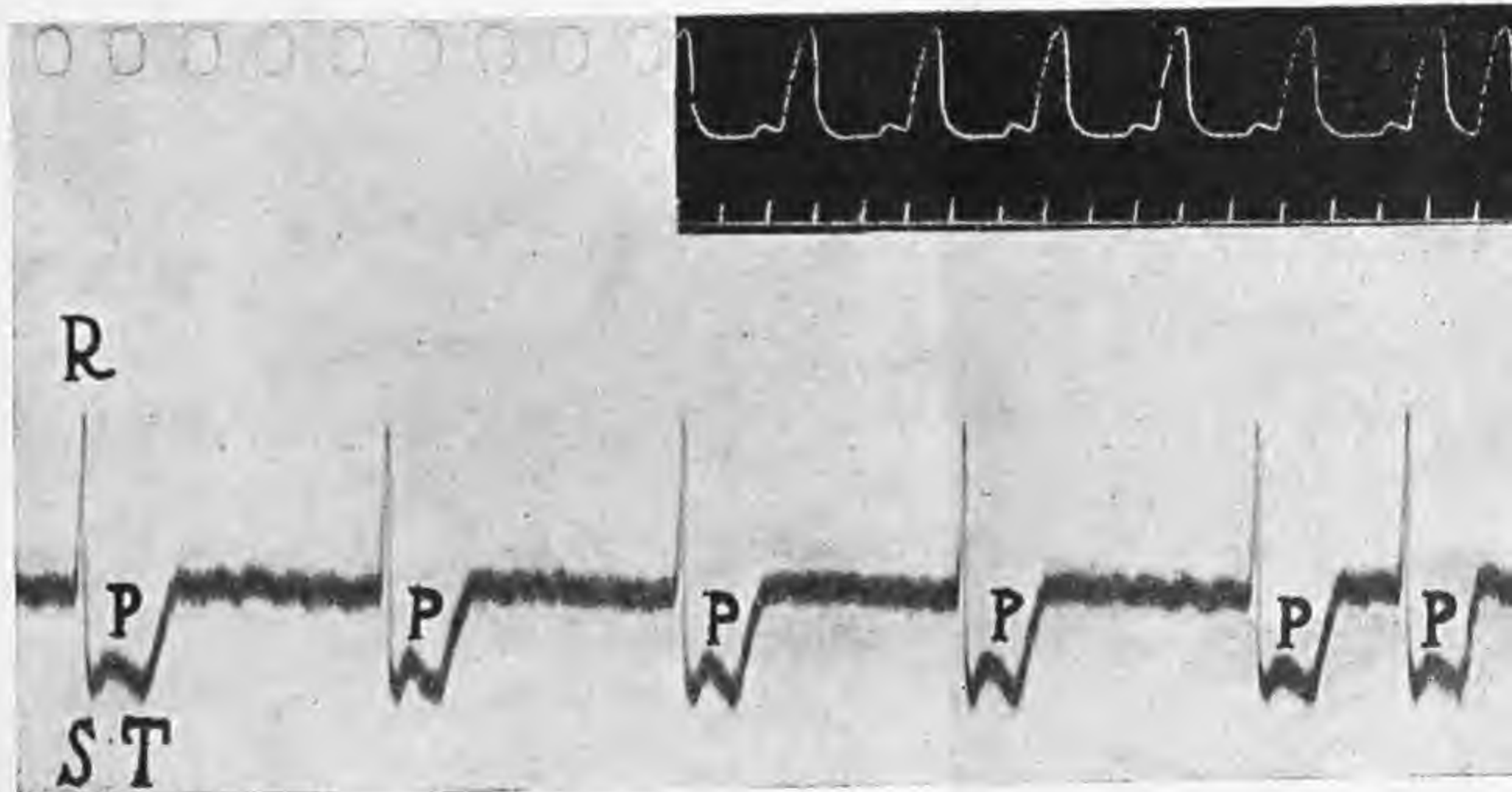



FIG 6. — Esperimento n. 34; id. come sopra. Passaggio di un ritmo di... La curva elettrica documenta l'assenza di un blocco (curva meccani...

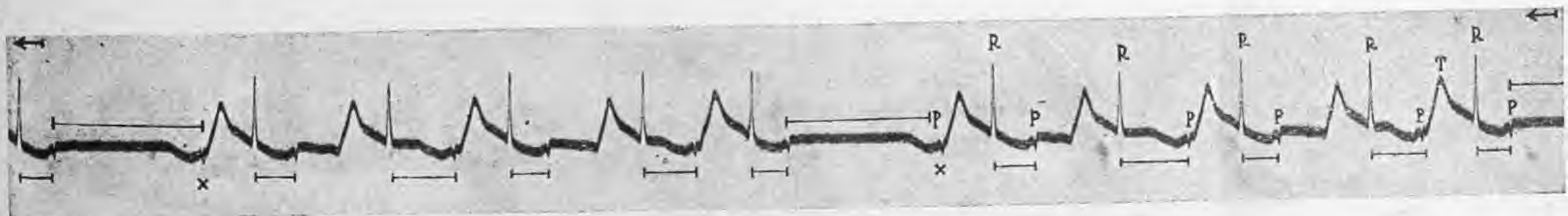
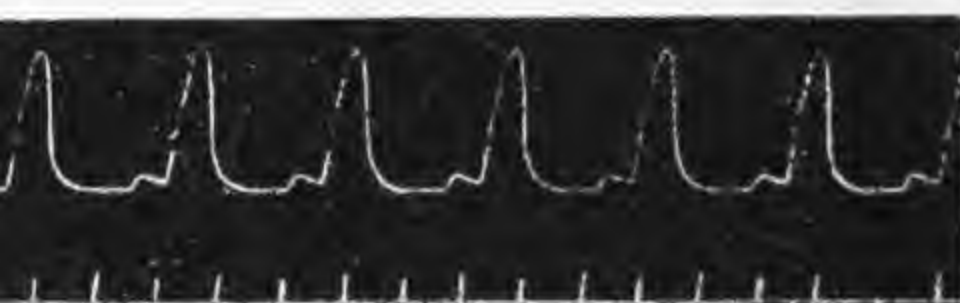
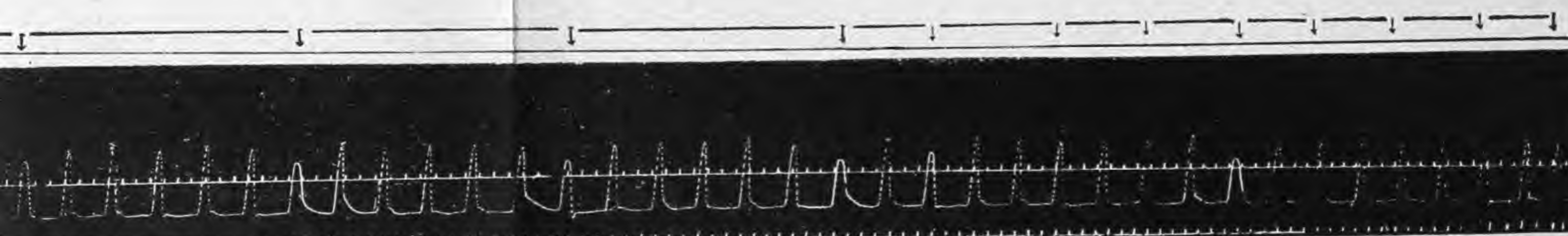



FIG. 7. — Esperimento n. 8-a: rana gr. 80; id. come sopra. Curva elettrica: allungamento alternante del tempo di conduzione atrio-ventricolare dello stimolo (spazio P-R), sino ad arresto periodico delle contrazioni ventricolari. Ritmo periodico per blocco atrio-ventricolare periodico. Il tempo di insorgenza dello stimolo cardiaco (onda P) è alternatamente anticipato e ritardato. (Ridotta a metà grandezza; da leggersi da destra a sinistra).

riodico »; in altre parole, una alterazione (sospensione) periodica della conducibilità atrioventricolare dello stimolo cardiaco.

Un tale fatto si verifica con una certa frequenza anche in clinica. Ma nel mio caso sperimentale, che per ora mi risulta unico, la sospensione periodica della conducibilità dello stimolo interveniva dopo che si erano manifestate alterazioni tipicamente alternanti a carico della medesima funzione. Come risulta dalle figure che riporto, esiste una evidente alternanza nel disturbo di conduzione atrio-ventricolare: il tempo di conduzione o tratto P-R, è dato da una « grandezza » variabile, una volta maggiore e una volta minore, regolarmente, con andamento tipicamente alternante (fig. 7).

Se il tempo di conduzione atrio-ventricolare dello stimolo, espresso in mm. di lunghezza del tratto P-R, viene riportato sopra un sistema di coordinate, segnando sulle ascisse le rivoluzioni cardiache nella loro successione di tempo, appare nettamente l'andamento alternante del fenomeno e l'arresto periodico della funzione (fig. 8). Dalla grafica così costruita emergono

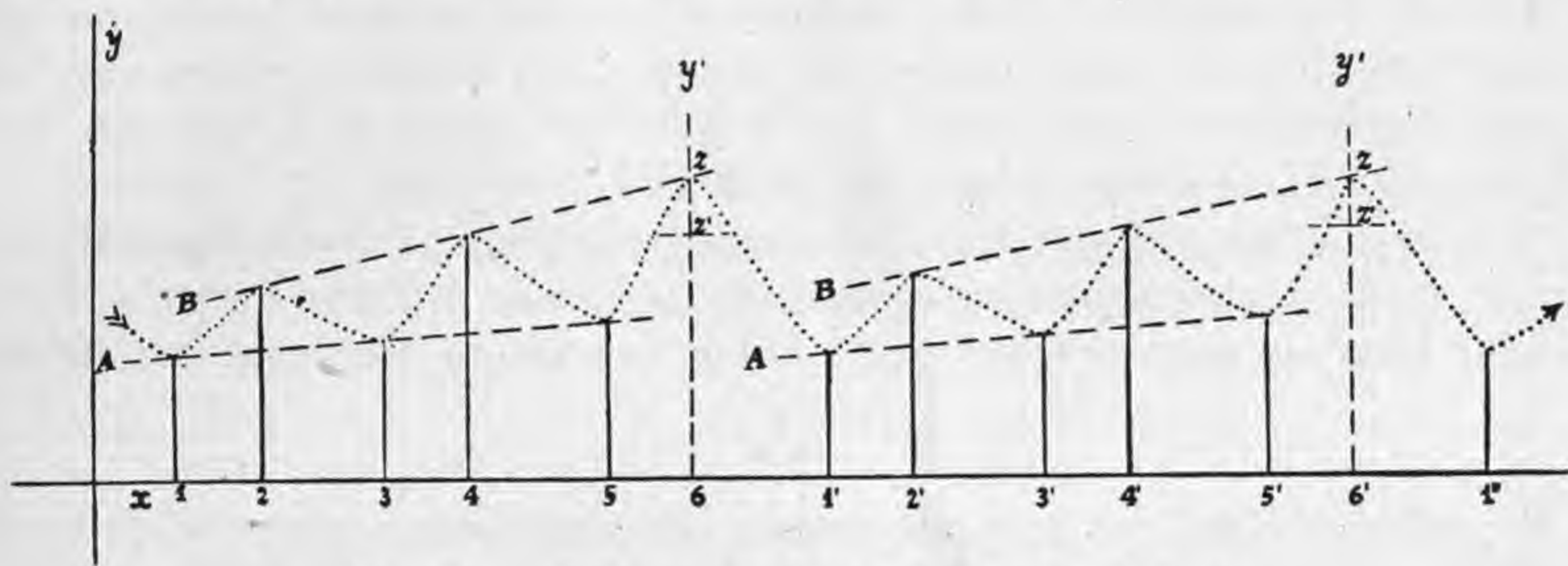



FIG. 8. — Schema grafico relativo alla fig. 7.

Lungo le ordinate (*y*) vengono riportate in mm. i tempi di conduzione atrio-ventricolare; lungo le ascisse sono segnati i momenti di insorgenza dello stimolo cardiaco (*x*). La retta *A* congiunge i vertici delle *y* relative ai tempi di conduzione meno lunghi; la retta *B*, i tempi di conduzione più lunghi. Il prolungamento di quest'ultima incrocia l'asse delle ascisse per $x = 6$ (e per $x = 6'$) a un punto *z* che indica con probabilità la lunghezza del tempo di conduzione dello stimolo bloccato e che deve essere superiore al punto di conducibilità massima (per il caso in esame $= z'$). Da osservarsi il tipo alternante ad andamento progressivo del disturbo della conducibilità.

però ancora degli altri elementi: se colleghiamo tra loro con una linea tutti i singoli tempi di conduzione meno lunghi da un lato, e quelli più lunghi dall'altro, possiamo costruire due rette che non sono parallele e che tutte e due indicano un fatto: che cioè il tempo di conduzione va per ciascuna di esse aumentando quanto più ci si allontana dal momento di arresto del cuore; dal momento, cioè, in cui, per la sospensione periodica della conducibilità, possiamo logicamente pensare che sia intervenuto un ritmico periodico ri-

si osserva il periodico passaggio di un ritmo cardiaco dimezzato per blocco atrio-ventricolare 2:1 in una alternanza.

Io sarei indotto a interpretare questi fatti e particolarmente quelli che si riferiscono alle alterazioni della conducibilità, nel senso da me già esposto: che cioè l'attività di una determinata funzione prima di essere notevolmente compromessa tende a manifestarsi secondo un andamento periodico o alternante.

pristino di migliori condizioni di funzione. La grafica ci dice ancora che il successivo affaticamento e rallentamento della conducibilità (= allungamento del tempo di conduzione) segue un andamento lineare che possiamo esprimere con la formula

$$y = (f)\ x$$

Ciò possiamo tranquillamente ammettere per la retta A; è invece semplicemente sospettabile per la retta B; se però anche per la retta B vale una tale funzione lineare, è facile poter concludere che l'arresto periodico dello stimolo interviene perchè il suo tempo di conduzione è costituito da una grandezza che possiamo fissare in un punto compreso tra z e z' della ordinata y' (vedi figura schematica). In questa maniera si vede chiaramente che il ritmo periodico altro non è in questo caso (per quanto riguarda la conducibilità dello stimolo) che un « ritmo alternante ad andamento progressivo », cioè con alterazione di tipo progressivo della funzione alterata (in questo caso: conducibilità dello stimolo). Dipende quindi in ultima analisi dalla grandezza dell'« incremento » della disfunzione e dal tempo impiegato per il suo costituirsi, se il ritmo assume un aspetto più o meno largamente periodico o semplicemente alternante, varia potendo essere la lunghezza del periodo e quindi le caratteristiche del ritmo.

Comunque appare che tra alterazioni periodiche e alterazioni alternanti a carico della conducibilità dello stimolo, possono a volte figurare dei rapporti che forse un giorno si potranno anche esprimere con leggi matematiche.

*
* *

Ho potuto infine, sia pur raramente, documentare l'esistenza di rapporti tra andamento periodico ed alternante dell'attività contrattile del miocardio ventricolare, e quindi assai più da vicino interessanti il problema dell'alternanza, come è comunemente intesa, del polso e del cuore.

La grafica che riporto (fig. 9) ne è chiara documentazione.

FIG. 10. — Schema grafico relativo alla fig. 9. Oscillazioni periodiche di 1°-2°-3° grado; passaggio da un ritmo periodico ad un ritmo alternante per progressiva riduzione dell'ampiezza dell'oscillazione periodica. Nella prima parte dello schema (che corrisponde alla prima parte della fig. 9) si vede la contemporanea esistenza di oscillazioni periodiche di 1° e di 2° grado. L'oscillazione periodica di 3° grado nella seconda metà della figura caratterizza il ritmo alternante.

Ritmicamente e con regolarità dopo gruppi di 5 contrazioni cardiache tutte uguali (vedi oltre), si ha una contrazione più debole: all'infuori di questo fatto il ritmo appare del tutto normale; tutte le pulsazioni sono ad ugual distanza tra loro; l'unica alterazione apprezzabile consiste quindi nel periodico succedersi di una contrazione più debole delle altre: contempora-

neamente all'elettrocardiogramma nessuna alterazione o variazione a carico dei singoli complessi ventricolari: trattasi pertanto di ritmo periodico di tipo particolare che interessa esclusivamente la contrattilità del miocardio. Ad un certo punto però la lunghezza del periodo diviene irregolare, sino a che contrazioni alte e contrazioni basse si susseguono regolarmente ed alternativamente: al ritmo « periodico » è subentrato un ritmo tipicamente « alternante ». Anche in questo caso fatti periodici e alternanti si sono manifestati a carico della medesima funzione, a carico, cioè, della contrattilità del miocardio: anche in questo caso è in fondo la « lunghezza » del « periodo » che dà l'impronta al ritmo periodico, che ci dà colla sua « variabilità » ora un fenomeno periodico, ora un fenomeno alternante: basta cioè una oscillazione nell'ampiezza del periodo per originare fatti tra loro apparentemente lontani (v. schema grafico nella fig. 10).

È invece possibile tra questi fatti cogliere dei rapporti che tendano ad avvicinarli dal punto di vista della loro patogenesi?

*
* *

I fatti che io ho sperimentalmente raccolti non consentono per ora nulla più di una ipotesi, che io sarei indotto ad avvalorare anche sulla base di alcune analogie con altri ordini di fatti che sono stati dimostrati in campi diversi della fisiopatologia.

★
★ ★

Risulta anzitutto dall'analisi di grafiche relative a ritmi respiratori periodici che con una certa frequenza ritmi respiratori periodici possono mutarsi in ritmi respiratori alternanti, oppure i due fatti variamente sussistono contemporaneamente ad indicare la esistenza possibile, se non probabile, di combinazioni in questo senso a carico di alterazioni funzionali dei centri respiratori.

Nel suo lavoro sulle alterazioni del ritmo respiratorio, il mio maestro, prof. Frugoni (11), riporta delle figure che si prestano a dei confronti suggestivi con le osservazioni da me fatte sui cuori di rana: è possibile, cioè, a volte osservare che l'arresto periodico della respirazione è preceduto da un tipico andamento alternante dell'attività del respiro.

Analogamente Galli (12) descrisse un caso di respirazione alternante e periodica e tentò di stabilire analogie tra tali osservazioni ed il fenomeno del cuore alternante.

E recentemente Condorelli (5) riporta veri e propri ritmi respiratori alternanti che vengono messi in relazione con uno stato di depressione dell'eccitabilità dei centri respiratori; condizione quest'ultima che vien messa alla base della respirazione tipicamente periodica di Cheyne-Stokes.

Si dovrebbe quindi ammettere anche in questo campo che fenomeni periodici e fenomeni alternanti si trovano assai vicini, essendo essi probabilmente legati ambidue ad una medesima condizione patologica di diversa intensità, e comunque verificantesi parallelamente ad una diminuzione dell'eccitabilità dei centri respiratori.

La possibilità che presentano in condizioni patologiche alcune funzioni di svolgersi secondo un andamento ora periodico ora alternante, trova riscontro in alcuni fatti sperimentalmente osservati da Pari sulle oscillazioni automatiche periodiche di eccitabilità di alcuni centri spinali nella rana.

Partendo dalle osservazioni di Fano (8) e di Biedermann (2), sull'esistenza di rapporti in senso lato tra intensità degli stimoli e altezza delle contrazioni reflesse del muscolo gastrocnemio di rana, Pari (15-16) dimostrava l'esistenza di oscillazioni automatiche di eccitabilità dei centri spinali, per cui si osservavano, per stimoli di intensità uniforme, variazioni dell'altezza delle contrazioni muscolari reflesse. Tali variazioni non si verificavano però secondo un andamento del tutto casuale e irregolare: ben osservate in lunga serie di tracciati e in numerosi esperimenti presentavano un andamento periodico; e Pari le interpretò ammettendo l'esistenza di modificazioni automatiche periodiche dell'eccitabilità dei centri cui pervenivano ritmicamente stimoli di intensità, ripeto, uniforme. Oltre a ciò Pari (17) fece ancora l'interessantissima osservazione che queste oscillazioni presentavano la singolare tendenza a « sincronizzarsi » con gli stimoli: sicchè distanziando opportunamente gli stimoli, modificando, cioè gli intervalli di stimolazione, in modo che la lunghezza dell'intervallo corrispondesse alla metà circa della durata del periodo caratterizzante l'oscillazione periodica, si poteva arrivare a provocare, sempre per stimoli di intensità uniforme e perfettamente ritmici, contrazioni muscolari reflesse di altezza evidentemente alternante. E sempre con lo studio delle contrazioni muscolari reflesse, l'A. ancora dimostrava l'esistenza contemporanea di oscillazioni periodiche di eccitabilità con diversa durata di periodo (oscillazioni di 1° e di 2° grado) che tendevano ciascuna a sincronizzarsi con differenti « multipli » dell'intervallo di stimolazione, dando origine ad oscillazioni secondarie inscritte entro il più lungo e lento svolgimento di oscillazioni periodiche primarie.

Queste constatazioni sperimentali venivano da Pari (18) utilizzate per l'interpretazione della patogenesi della respirazione periodica di Cheyne-Stokes con suggestiva analogia, ammettendo l'esistenza di oscillazioni periodiche a periodo variabile della eccitabilità dei centri respiratori. Ma questa tendenza ad assumere andamento periodico si rendeva manifesta negli esperimenti sul preparato di rana particolarmente allorchè si erano create condizioni di fatica dei centri spinali, o in cui si poteva fondatamente sospettare una loro mala nutrizione, in quelle condizioni, cioè, in cui secondo Pari (14), « la periodicità si presenta come un fenomeno generale dei centri nervosi ».

Risulta comunque che alcuni organi o alcuni centri tendono in condizioni patologiche ad imprimere un andamento periodico o alternante alle funzioni cui presiedono, pur permanendo immodificata l'uniformità dei loro stimoli adeguati.

È ora possibile fare delle analogie tra queste constatazioni in campi diversi della fisiopatologia, e quanto abbiamo in parte osservato, in parte sospettato, avvenire nel cuore?

Fenomeni periodici cardiaci sono conosciuti da tempo. Già il Fano (7) e lo Stefani (21) avevano dimostrato l'esistenza di oscillazioni periodiche automatiche del tono del cuore, oscillazioni che secondo lo Stefani sono, almeno in parte, dominate e regolate dall'innervazione cardiaca.

E periodicità dell'attività cardiaca si ha anche in condizioni normali per effetto di variazioni periodiche dell'attività del centro moderatore del cuore; oggi si considerano queste variazioni non come secondarie a modificazioni periodiche nell'attività dei centri regolari del respiro, come aveva primitivamente pensato L. Frédéricq (10), ma, secondo le ricerche di C. Foà (9), come legate ad una periodicità automatica del centro vagale cardioinibitore.

Del tutto recentemente Pupilli (19) ha dimostrato l'azione che in determinate dosi e in particolari condizioni sperimentali esercita l'acetilcolina sulla periodicità cardioinibitrice: azione che consiste in una accentuazione di detta attività periodica « che si manifesta dapprima con rallentamento uniforme dei battiti cardiaci, poi con incrementi periodici irregolari dell'azione cardioinibitrice e da ultimo con alternative regolari del ritmo cardiaco »: fatti questi, che il Pupilli interpreta come legati al progressivo decrescere dell'eccitabilità del centro.

E Condorelli (6) osservò in particolari condizioni patologiche oscillazioni periodiche dell'eccitabilità del miocardio messe in evidenza da cicliche modificazioni dell'elettrocardiogramma; così come già da tempo anche Busquet e Tiffenau (3) misero in evidenza oscillazioni ritmiche della tonicità e del volume ventricolare del cuore isolato di coniglio. Ancor più recentemente Bacq (1) si è particolarmente fermato su modificazioni periodiche dell'elettrocardiogramma in individui cardio-nefrosclerotici, categoria di malati, questa, in cui appunto si rinviene con maggior frequenza la presenza di un cuore alternante.

Riferendoci alle osservazioni di Pupilli e specialmente a quelle già ricordate di Pari sull'automatismo periodico dei centri nervosi, si dovrebbe ammettere che la diminuzione della normale eccitabilità di un centro, e quindi verosimilmente anche dei centri cardiaci, vada parallela ad un accentuarsi di particolari attività periodiche dei centri stessi.

Se poi si aggiunge che alcuni AA. hanno notato facile coesistenza in alcune categorie di malati (anginosi) di alternanza del cuore e alterazioni di tipo alternante e periodico del respiro (Windle (22), le analogie tra i fatti quali siamo andati rapidamente accennando sembrano farsi ancora più strette, e tali da avvicinare tali fenomeni anche dal punto della loro patogenesi. Ma non è dato per ora poter dire di più.

*
* *

I fatti e le osservazioni sin qui brevemente esposti ci permettono di vedere tra loro una lontana parentela; non foss'altro, questa: che in condizioni patologiche particolari e finora mal note alcune funzioni tendono ad esplicarsi secondo modalità periodica o alternante, l'una e l'altra modalità essendo dominate fondamentalmente dalla variabile lunghezza dell'oscillazione che sta alla base e che caratterizza il fenomeno periodico.

Ma quale sia poi il motivo per cui un tessuto o un centro o un organo, stanco o mal nutrito o intossicato, entri in attività periodicamente o almeno più periodicamente che non di norma, quando cioè lo stesso organo non è stanco, è problema centrale, ma purtroppo tutt'ora nella sua essenza ignoto. Ciò tuttavia il potervi includere anche il problema dell'alternanza del cuore

concepito e compreso secondo visione ed entro limiti più ampi, ci consente, come si esprime nitidamente A. Rossi (20) in una brevissima nota in cui si può cogliere l'impostazione chiara del complesso argomento, di vedere forse nell'alternanza del cuore l'espressione singola di una legge biologica più generale e unitaria.

RIASSUNTO.

Si possono dare condizioni sperimentali tali (nel caso presente furono praticate ricerche sul cuore di rana isolato e perfuso con acido gliossilico) che permettono di porre con una certa fondatezza l'ipótesi dell'esistenza di rapporti tra fenomeni periodici e manifestazioni di tipo alternante di alcune proprietà fondamentali del cuore. Nelle ricerche sperimentali eseguite, detti rapporti figurano a carico dell'attività formativa dello stimolo (automatismo cardiaco), della contrattilità del miocardio e della conducibilità atrio-ventricolare: è possibile infatti in alcuni casi osservare che manifestazioni di tipo alternante di una delle funzioni suddette si manifestano dopo che a carico di quelle stesse funzioni erano apparse alterazioni di tipo periodico.

Analizzando la lunghezza del « periodo » che caratterizza il fenomeno periodico, si è potuto constatare che tale lunghezza può presentare delle oscillazioni, in modo tale che, se la lunghezza di detto periodo assume una grandezza che sia doppia dell'intervallo di stimolazione, al ritmo di aspetto periodico subentra un ritmo di aspetto alternante.

Anche in altri campi della fisiopatologia è possibile documentare che fenomeni periodici e fenomeni alternanti presentano strette analogie, che risultano dalle osservazioni e ricerche di numerosi autori specie nel campo delle alterazioni periodiche del ritmo respiratorio e delle oscillazioni automatiche di eccitabilità dei centri nervosi, per quanto su dette analogie non sia stata finora portata specificatamente l'attenzione.

Basandosi sull'osservazione dei fatti sperimentali personali ed anche sul criterio analogico che, pur dovendo essere sempre usato con prudenza, conserva tuttavia notevole valore in biologia, l'A. è indotto ad ammettere la « possibile » esistenza, almeno in alcuni casi, di rapporti tra fenomeni periodici e alternanti del cuore, estendendo a questi ultimi la base patogenetica dei primi. Fenomeni periodici e alternanti potrebbero, cioè, essere espressione di gradi diversi di un medesimo ordine di alterazioni, e l'aspetto particolare del ritmo essere dovuto alla variabile lunghezza dell'oscillazione caratterizzante il fenomeno periodico.

Un tale concetto permette di abbracciare entro una legge biologica più unitaria fatti tra loro, forse solo apparentemente, tanto lontani.

Pervenuto in Redazione il 1° febbraio 1932.

BIBLIOGRAFIA.

(Vengono riportati i dati relativi ai soli Autori citati nel testo).

1) BACQ Z. M. *Des variations rythmiques de l'éléctr. dans les états hypertensifs.* Arch. intern. Méd. éxp., V, 1929, 55.

2) BIEDERMANN W. *Beiträge zur Kenntnis der Reflexfunction des Rückenmarkes.* Pflüg. Arch., LXXX, 1900, 408.

3) BUSQUET e TIFFENAU. *Oscillations rythmiques de la tonicité et de l'amplitude ventriculaire du coeur isolé de lapin.* Journ. Physiol. et Path. génér., 1917, 1.
4) CHINI V. *Osservazioni sull'alternanza elettrica del cuore.* Atti Soc. Med. Chir. di Padova, 15 luglio 1927
ID. *Contribution à l'étude de l'alternance du coeur.* Arch. Mal. du Coeur ecc., XXI, 1928, 90.
ID. *Ulteriore contributo alla conoscenza dell'alternanza.* Cuore e Circolazione, XI, 1927.
ID. *Zu dem Artikel des prof. B. Kisch, « gibt es einen isolierten elektrischen Alternans ».* Z. Kreislaufforschung, XXIV, 1932, 343.
ID. e FORMENTI A. M. *Sull'esistenza di rapporti tra fenomeni periodici e manifestazioni alternanti ecc.* Soc. Med. Chir. di Padova, 12 luglio 1931.
5) CONDORELLI L. *Sulla patogenesi delle disarmonie funzionali tra respiro toracico e addominale.* Riv. Clin. Med., XXIX, 1928, 603.
6) ID. *Influenza dei gangli sottoepicardici dell'orecchietta destra sul ritmo cardiaco.* La Clinica Med. ital., 1927, LVIII, n. 5.
7) FANO G. *Sulle oscillazioni periodiche del tono del cuore.* Sperimentale, XL, 1886.
8) ID. *Contribution à l'étude des réflexes. spinaux.* Arch. ital. Biol., XXXIX, 1903, 85.
9) FOÀ C. *Sulla funzione autoctona e periodica dei centri bulbari ecc.* Rend. Accad. Lincei, Sc. Fis. Mat. Nat., Serie VI, vol. III, CCCXXVI, 1929, 361.
10) FRÉDÉRICQ L. *Sur les oscillations respiratoires ecc.* Bull. Acad. Royal de Belgique, II, 1881, 12.
11) FRUGONI C. *Studi clinici sulle alterazioni del ritmo respiratorio.* Policlinico, Sez. Med., XVII, 1910.
12) GALLI. *Un cas de respiration alternante et periodique ecc.* Arch. Mal. Coeur etc., XII, 1919, 49.
13) KAHN e STARKENSTEIN. *Die Störungen der Herztätigkeit durch Glyoxylsäure in Ekg.* Pflügers Arch., 133, 1910, 579.
14) PARI G. A. *Sulla normale eccitabilità, sulla fatica e sul ristoro dei centri ecc.* Atti R. Ist. Ven. Sc. Lett. Ar., t. LXIII, p. II, 1903-1904, 623.
15) ID. *Sur le rapport entre l'intensité du stimulus et le hauteur de la contraction réflexe.* Arch. ital. Biol., XLII, 1904, 109
16) ID. *Ancora sul rapporto tra intensità dello stimolo ecc.* Atti R. Ist. Ven. Sc. Lett. Ar., t. LXV, p. II, 1905-1906, 299.
17) ID. *Sulla tendenza delle oscillazioni automatiche dell'eccitabilità ecc.* Sperimentale, LVIII, 1904, 297.
18) ID. *Sulla genesi del fenomeno di Cheyne-Stokes.* Gazz. Osp. Clin., 1907, n. 144.
19) PUPILLI G. *Periodismo del tono vagale ecc.* Arch. Fisiol., XXIX, 1931, 476.
20) ROSSI A. *Unità di legge di alcuni fenomeni patologici.* Giorn. Clin. Med., XI, 1930.
21) STEFANI A. *Contributo alla fisiologia del cuore e dei vasi.* Rend. R. Accad. Lincei, Sez. Sc. Fis. Mat. Nat., 1915, 669.
22) MINDLE J. D. *Abnormal forms of breathing in cases of ang. pec. with pulsus alternans.* Lancet, CLXXX, 1911, 1260.

II.

OSPEDALE PSICHIATRICO PROVINCIALE S. MARIA DELLA PIETÀ - ROMA

Un caso di mancanza del corpo calloso (*)

Eterotopia, degenerazione dei fasci anomali.

Dott. AUGUSTO GIANNELLI,
docente di Neuropatologia, di Psichiatria e Clinica psichiatrica.

V. C. uomo di 68 anni, ammogliato con 2 figli. La moglie non ebbe aborti. Anamnesi famigliare negativa.

Nato a termine con parto normale; infanzia, fanciullezza e giovinezza normali: a scuola apprese regolarmente e frequentò con profitto fino alla terza elementare. Nella sfera di attività pratica (muratore) si è sempre mostrato abile. Ha abusato di vino (litri 1-2-2 1/2 al dì) e di acquavite.

Due anni fa ictus con emiparesi a destra; si rimise bene in 2-3 mesi; da allora di quando in quando accessi di stordimento, di vertigine di durata variabile, e ripetentisi ogni 8-10-15 giorni. Un anno fa ictus con emiparesi a sinistra rapidamente transitoria. In seguito è sempre peggiorato, e gli accessi di vertigine e di stordimento si sono ripetuti costantemente. Ha avuto periodi di eccitamento con qualche reazione violenta ed allucinazioni auditive a contenuto ostile. I sanitari pensarono ad una forma pseudobulbare.

L'esame fece rilevare: deficienza del VII inf. destro; XII normale; negli arti vi era diminuzione della forza muscolare (tetraparesi); i movimenti erano eseguiti in modo lento; non vi era *rigor*, non atassia statica o dinamica; non segni cerebellari, incesso a piccoli passi, col tronco un po' all'innanzi ed il capo flesso; oculomozione normale; riflessi superficiali e profondi normali; pupille miotiche con reazione torpida alla luce, alla convergenza, all'accomodazione ed al movimento consensuale; sensibilità superficiale e profonda normale nelle varie modalità; deglutizione lenta e senza differenza tra i solidi ed i liquidi; non rigurgito nasale. C. V. normale: Rinne, Weber, Galton, normali.

Secondo tono aortico rinforzato; gli altri toni cardiaci netti; polso teso. Pressione arteriosa massima 200; minima 110 (Pachon: arteria omerale destra, ore 15).

Urina normale; *liquor c. s.* normale. Attenzione facilmente esauribile. Orientamento non sempre esatto. Errori di memoria gravi, perchè soprattutto l'acquisizione dei nuovi ricordi non è possibile (amnessia di fissazione). Umore indifferente; apatia. Il paziente aveva coscienza dello stato grave in cui si trovava. Qualche crisi di irritabilità. Leggeri disturbi disartrici. Morte per paralisi cardiaca.

Autopsia. — Cranio normale. Dura madre normale; grande falce per posizione e profondità normale. Pie meningi nulla di speciale. Peso dell'encefalo colle pie meningi 1240; fuoriuscita di molto liquido cerebro-spinale.

Si osserva sulla linea media la mancanza del corpo calloso, del setto lucido, del corpo della fornice e della tela corioidea: una sottile membranella trasparente costituisce la volta del terzo ventricolo. Esiste tra i due talami la commensura molle.

Nella superficie mediale dei due emisferi si trova in avanti un accenno della scissura calloso-marginale. Esiste cioè un solco profondo diretto orizzontalmente all'innanzi verso il polo frontale, e che non si volge poi all'indietro ed in alto, ma si arresta vicino al polo frontale. Manca la « *scissura subparietalis* »; posteriormente la scissura parieto-occipitale interna non comunica con la calcarina. Nella parte di mezzo della superficie mediale, in corrispondenza di quello che dovrebbe essere la circonvoluzione del corpo calloso ed il corpo calloso istesso, la corteccia cerebrale è attraversata da alcuni solchi a raggi che si portano in alto verso la periferia della superficie mediale dell'emisfero;

(*) Comunicazione fatta alla R. Accademia Medica di Roma il 25 luglio 1931.

la corteccia cerebrale rimane così divisa in tanti grandi segmenti quadrilateri (circonvoluzione marginale anomala) che si potrebbero paragonare, come dice il Giacomini, alle pieghe di una borsa da tabacco allorquando si restringe un poco la sua apertura.

Normali tutti i nervi cranici. Nelle arterie della base ed in tutte le rispettive diramazioni esiste un processo diffuso arteriosclerotico. Le arterie cerebrali anteriori sono normalmente sviluppate; esse si svolgono sulla superficie mediale del mantello cerebrale dando i rami normali; solo posteriormente da ciascuna di esse si stacca un ramo biforcuto da una parte e dall'altra e che all'altezza dello splenium si porta in dentro anastomizzandosi coi due rami dell'arteria opposta, venendo a costituire un largo anello intorno all'epifisi.

Il cervello fu conservato in liquido Müller; quindi incluso in colloidina, e sezionato vertico-trasversalmente dal polo frontale a quello occipitale; le sezioni sono state colorate col metodo Weigert-Pal. La preparazione è stata oltremodo difficile per la friabilità massima delle sezioni, come risulta anche dalle figure che sono riproduzioni fotografiche.

Esame microscopico. — Sezioni vertico-trasversali (la descrizione delle sezioni è riferita alle figure che si trovano nei trattati del Dejerine e del Villiger).

Il centro ovale dei lobi frontali ha una grande quantità di piccole aree bianche, nelle quali mancano le fibre nervose; esse conferiscono alla superficie di sezione in esame l'aspetto di un cribro. Tali aree sono più o meno grandi con tendenza a confluire, circolari, ovalari, allungate; hanno al centro un vaso col lume trombizzato. All'intorno del vaso si trova spesso ingrandito più o meno il così detto spazio linfatico perivascolare, ed il tessuto nervoso circostante è rarefatto. Dette aree non hanno limiti decisamente ben netti; esse invadono in numero limitato gli assi midollari dei giri cerebrali.. Le fibre di associazione del fondo dei solchi, fibre ad U di Meynert, son quasi sempre conservate.

Nel centro ovale dei lobi parietali e temporali si trovano le stesse alterazioni, in grado però molto minore.

La sostanza corticale è sempre libera di tali aree di degenerazione, ed i suoi vasi sono normali.

Nel mezzo del centro ovale della zona prefrontale di destra vi è un piccolo cumulo di sostanza grigia.

Nel lato interno dei preparati corrispondenti alla superficie mediale della parte anteriore del lobo frontale esiste verso il mezzo un solco profondo diretto dall'interno all'esterno, e che rappresenta la prima parte orizzontale del solco calloso marginale.

Nelle sezioni posteriori riguardanti la zona prefrontale si trovano nella parte centrale segmenti di fibre in numero sempre maggiore, diretti dall'esterno all'interno; poco dopo rapidamente si forma una massa compatta di fibre, larga 2 mm., a concavità mediale, intorno all'asse del solco profondo suddetto (parte orizzontale del solco calloso marginale); massa che è ben delimitata nel basso e nel mezzo per la rarefazione delle fibre circostanti; mentre in alto lo è meno, sia perchè le fibre circostanti sono più numerose, sia per essere essa attraversata da segmenti di fibre obliqui diretti verso il basso e l'esterno.

Nelle sezioni posteriori che interessano la sostanza grigia precavitaria del corno anteriore del terzo ventricolo la disposizione delle fibre è differente da quelle dei preparati normali. Il Dejerine descrive a questo livello una « disposizione a strato anulare, analogo « d'aspetto quantunque più ridotto, a quello che si osserva nel corno occipitale. L'anello « interno è costituito in dentro, in alto ed in basso dalle fibre callose emanate dal *genu;* « è completato all'esterno dal fascio fronto-occipitale (F. O.). Intorno a questo sistema « di fibre si trova un anello irregolare ed incompleto costituito dalle fibre della corona « raggiante del lobo frontale (C. R.) ».

Debbo far rilevare che secondo le mie osservazioni il così detto anello interno non ha una forma circolare, ma piuttosto triangolare con angoli più o meno marcati nei singoli casi, e la sua parte esterna non appartiene al fascio fronto-occipitale (F. O.) come vuole il Dejerine (fig. 279, 280, vol I) ma spetta alle fibre del corpo calloso.

Nel caso in esame, cioè di mancanza del corpo calloso, nelle sezioni immediatamente precedenti la cavità del corno anteriore si trova che le fibre, sezionate tutte perpendicolarmente all'asse e delle quali molte degenerate, disegnano una figura ovalare molto allungata (vedi fig. 1), limitante la sostanza grigia precavitaria; il lato interno ha uno spessore trasversale di 1-1/2 mm. e costituisce un fascio anomalo a direzione antero-posteriore (*fascio anomalo calloso*). Il lato esterno è molto meno spesso, e da esso si veggono par-

tire fibre a direzione trasversale verso la corteccia laterale del lobo frontale (radiazioni del fascio calloso anormale); l'estremità superiore di detta formazione ovalare è attraversata da un sottile strato di fibre a direzione obliqua dall'alto in basso ed all'esterno.

La sostanza grigia precavitaria del corno anteriore, così limitàta della formazione ovalare suddetta, contiene nel centro una quantità rilevante di segmenti di fibre sottili a direzione varia, trasversale, obliqua « fibre proprie della sostanza grigia precavitaria » senza alcuna disposizione particolare nel loro insieme; più abbondanti nel terzo superiore, quasi mancanti nella parte inferiore. Tale sostanza grigia precavitaria è ricca di vasi come nei preparati di encefali normali.

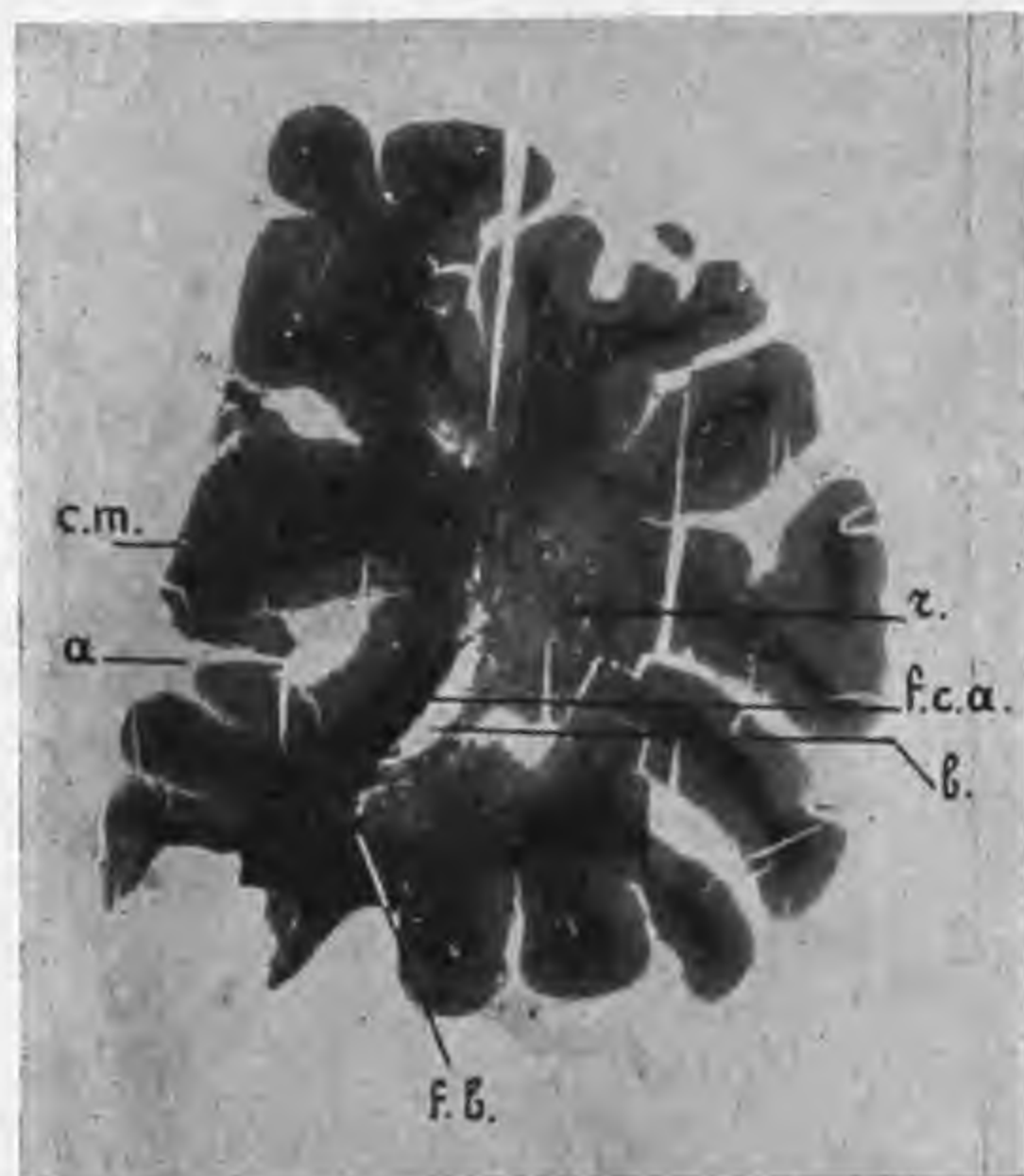



Fig. 1 (*). — Sezione vertico-trasversale attraverso l'inizio del *cornu anterius* del *ventriculus lateralis*.

a., parte orizzontale della *fissura calloso-marginalis; b.*, inizio del *cornu anterius* del *ventriculus lateralis; f. c. a.*, *fasciculus callosus anomalus; r.*, rarefazione intensa del *centrum semiovale* del *lobus frontalis; c. m.*, circonvoluzione marginale anomala (*gyrus marginalis anomalus*); *f. b.*, *fasciculus basalis.*

L'anello esterno del Dejerine non presenta modificazioni particolari; solo i fascetti di fibre sono meno compatti e meno coloriti di quelli dei preparati di casi normali. Debbo far rilevare che all'inizio della cavità del corno anteriore l'anello esterno (C. R.) nella parte inferiore, basale, in corrispondenza delle profondità del solco retto, o solco olfattivo della superficie orbitale, ha un fascetto di fibre a direzione orizzontale dall'interno all'esterno, fascetto basale, che si ritrova anche nei casi normali.

Sezione vertico-trasversale attraverso la estremità anteriore del braccio anteriore della capsula interna « pars frontalis capsulae internae » (vedi fig. 2) (fig. 281 Dejerine; fig. 218 Villiger).

La sezione interessa l'estremità anteriore del lobo temporale, il corpo striato, il segmento anteriore della capsula interna e la parte anteriore dell'insula.

Nella parte mediale della superficie di sezione manca il corpo calloso ed il setto pellucido.

I due emisferi sono vicini l'uno all'altro e la scissura interemisferica si apre direttamente nel terzo ventricolo, la cui cavità è ventralmente limitata da una sottile membrana che riunisce i due emisferi: *lamina rostralis et terminalis.*

Nella superficie mediale degli emisferi al disotto della circonvoluzione frontale prima si trova, al posto del corpo calloso, nei due lati una circonvoluzione anomala: *circonvoluzione marginale interna.* La superficie di sezione del corno anteriore del ven-

(*) La preparazione delle sezioni è stata molto laboriosa per la fragilità presentata da esse nelle necessarie manipolazioni, come risulta anche dalle riproduzioni fotografiche dei preparati.

tricolo laterale è stretta, e si presenta come una fenditura diretta dal basso in alto ed all'interno, coll'estremità superiore allargata a clava e rivolta un poco all'interno. La parete esterna del corno anteriore è fatta come nei preparati normali, per tre quarti dal nucleo caudato, mentre nel suo terzo superiore al disotto dell'ependima vi è la sostanza grigia (sottoependimaria) nella quale esiste quella formazione di fibre a ricciolo e che per Dejerine costituisce il fascio fronto occipitale (F. O.).

Il lato interno della parete ventricolare è limitato nel terzo superiore da un complesso ovalare di fibre sezionate perpendicolarmente all'asse (fascio calloso antero-poste-

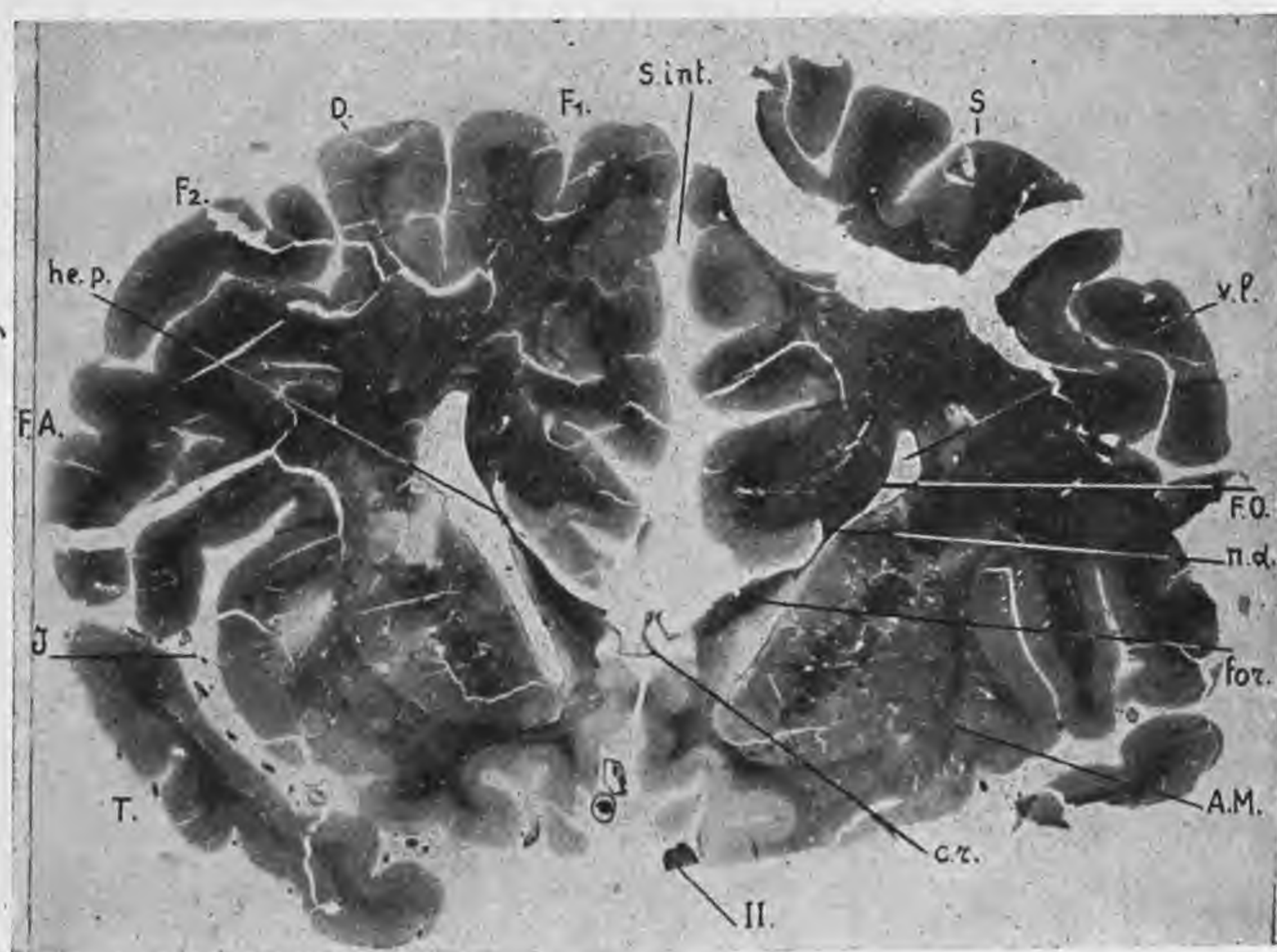



FIG. 2. — Sezione vertico-trasversale attraverso la estremità anteriore della *pars frontalis capsulae internae (pars lenticulo-caudata)*.

D., emisfero destro; *S.*, emisfero sinistro; F_1 F_2, *gyrus frontalis primus et secundus; F. A.*, *gyrus centralis anterior* (circonvoluzione frontale ascendente); *T.*, *lobus temporalis; I.*, *insula; A. M.*, antemuro (*claustrum*); *V. l.*, *ventriculus lateralis* limitato medialmente dal *fasciculus callosus anomalus; F. O.*, *fasciculus callosus anomalus* (*fasciculus fronto-occipitalis* di *Onufrowicz*); *S. int.*, *fissura magna cerebri* (scissura interemisferica); *c. r.*, *commissura rostralis et terminalis; he. p.*, *hemiseptum pellucidum; for.*, *columna fornicis*, parte anteriore inferiore; *n. d.*, *stria longitudinalis Lancisii et taenia tecta* nel *sulcus corporis callosi; II*, *nervus opticus*.

riore), diretto dal basso in alto ed all'esterno, coll'apice più sottile in basso, e situato in corrispondenza dei quattro quinti inferiori del largo asse midollare della circonvoluzione anomala marginale. Tale fascio ovalare a sinistra è lungo 1,4 cm., largo 0,9 cm.; a destra lungo 1,2 cm., largo 0,9 cm.; esternamente è limitato dall'ependima, al disotto del quale si trova uno stratarello di fibre ben conservate, sezionate parallelamente all'asse; medialmente ed in alto le sue fibre, sezionate perpendicolarmente, sono separate da quelle dell'asse midollare della circonvoluzione marginale anomala per mezzo di un fascetto obliquo diretto da prima in alto e che si ripiega poi all'esterno seguendo la curva ovalare del fascio anomalo. Tale formazione, con decorso antero-posteriore (*fascio calloso*), presenta talvolta nell'interno dei sepimenti irregolari; le sue fibre, sezionate per lo più perpendicolarmente all'asse, sono qua e là degenerate, tanto che anche ad occhio nudo spiccano aree irregolari giallo-biancastre.

Dall'apice rivolto in basso ed all'interno di detto fascio si stacca una lamina sottile che ne continua la direzione in basso ed in dentro (*hemiseptum pellucidum*); essa dopo un percorso di circa 1/2 cm. si unisce nei due emisferi ad una formazione proveniente dal basso e contenente ciascuna un fascio di fibre, a sezione più o meno obliqua, e spettanti alla colonna anteriore della fornice (*crura anteriora fornicis*).

Il lato esterno della fornice e dell'emisetto pellucido, ricoperto dall'ependima, si continua colla sostanza grigia che limita in basso ed in dentro la estremità inferiore del corno ventricolare. Nella base al lato interno della fornice vi è la *lamina rostralis et terminalis* che riunisce i due emisferi. Nella corteccia cerebrale non vi è traccia del *gyrus subcallosus*.

Nel lato mediale della parte inferiore sottile del fascio calloso, presso l'angolo che esso fa colla circonvoluzione marginale anomala (seno del fascio calloso) si trova uno straterello di sostanza grigia limitato ora più ora meno bene, contenente segmenti di fibre sezionate quasi perpendicolarmente all'asse. Esso rappresenta l'*induseum griseum* colle *striae Lancisii* e le *taenia tecta*, e si ritrova quasi sempre in tutti i preparati posteriori.

Le fibre del braccio anteriore della capsula interna sono pallide e non troppo abbondanti, se si fa il confronto con preparati normali.

I fascicoli delle fibre proprie del *nucleus caudatus* e del *putamen* sono quasi tutti degenerati. La capsula esterna, la capsula estrema, presentano molte fibre degenerate. Nell'asse midollare della circonvoluzione anomala si trova la sezione del fascetto del cingolo.

Nel centro ovale dei due emisferi esiste la solita alterazione vasale con rarefazione intensa delle fibre circostanti.

Sezione a circa 60 mm. dal « polus frontalis » attraverso la *pars media* della *commissura anterior*, il segmento esterno del « *globus pallidus* », la *substantia perforata anterior* e le *crura anteriora fornicis* fig. 3 (fig. 282 Dejerine; 221-224 Villiger). Comparisce la parte più anteriore della *commissura anterior*, la sola formazione per la quale sono riuniti ora i due emisferi. I due *hemisepta pellucida* tendono a raccorciarsi; la parte su-

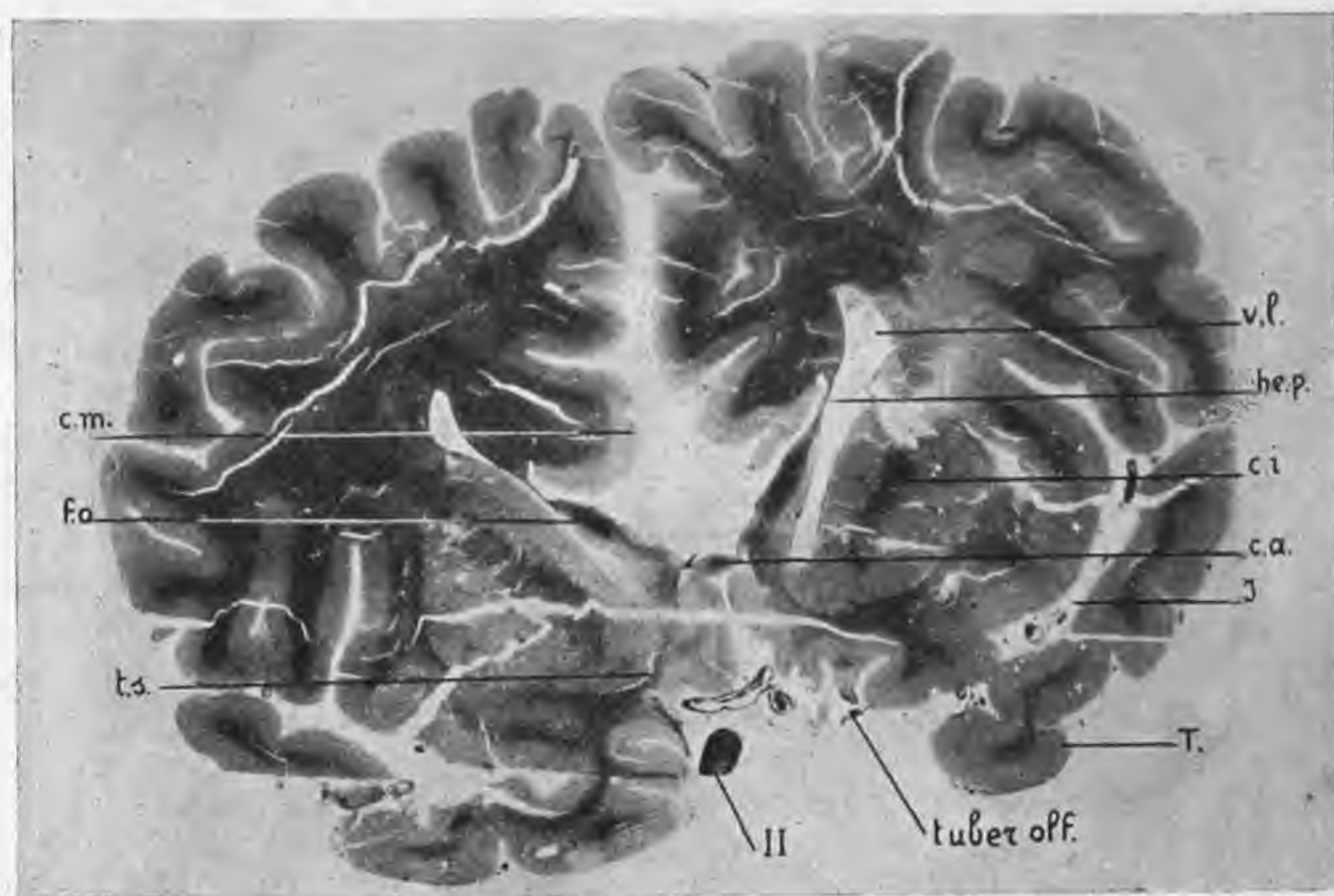



FIG. 3. — Sezione vertico-trasversale attraverso la *pars media* della *commissura anterior*. *tuber. olf.*, *tuberculum olfactorium*; *c. a.*, *commissura anterior*, *pars media*, *c. i.*, *capsula interna*, *pars lenticulo-caudata*; *t. s.*, *taenia semicircularis*; *I.*, *insula*; *V. l.*, *ventriculus lateralis*, *cornu anterius*; *he. p.*, *hemiseptum pellucidum*; *c. m.*, circonvoluzione marginale anomala (*gyrus marginalis anomalus*); *f. o.*, *fornix*; *T.*, *lobus temporalis*; *II*, *nervus opticus*.

periore della fornice si ravvicina in ogni emisfero al fascio anomalo (fascio calloso). L'esame, anche a piccolo ingrandimento, mostra che ogni emisetto arrivato all'apice inferiore del fascio calloso si sdoppia in due foglietti: l'esterno, costituito dall'ependima ventricolare con poche fibre sottostanti, scorre lungo il lato esterno, cioè ventricolare, del fascio calloso; l'interno, costituito da un fascetto di fibre sezionate parallelamente all'asse e con decorso dal basso in alto all'esterno, abbraccia medialmente il fascio calloso e lo limita dall'asse midollare della circonvoluzione anomala. I fascetti di fibre dei due foglietti (fibre olfattive del setto) circondano così il fascio calloso e lo separano dal

rimanente centro ovale all'esterno ed in alto. L'ependima del foglietto esterno si continua coll'ependina ventricolare.

La fornice si presenta ridotta un poco di volume e con fibre non tutte conservate.

Il fascio calloso anomalo è nelle stesse condizioni come nei preparati precedenti; così pure il braccio anteriore della capsula interna, dove si veggono alcuni fascetti più bassi di fibre dirigersi verso la sostanza perforata anteriore. Il *nucleus caudatus* ed il *putamen* hanno i loro fascicoli degenerati.

Il così detto fascio fronto-occipitale di Dejerine è ben visibile coi suoi fascetti a ricciolo all'esterno della testa del nucleo caudato (campo *r* di Schröder; campo δ di Probst): i fascetti, restringendo progressivamente i rispettivi anelli, si prolungano in alto al lato esterno della parete laterale del corno anteriore, dapprima fino al livello della volta del corno stesso, poi sorpassandola con segmenti ondulati.

Il fascio del cingolo si trova nella superficie di sezione dell'asse della circonvoluzione marginale anomala; le sue fibre di colore più intenso spiccano bene dal rimanente tessuto.

Sezione in corrispodenza del « chiasma nervorum opticorum » (vedi fig. 4). Dejerine fig. 283; Villiger fig. 219-225).

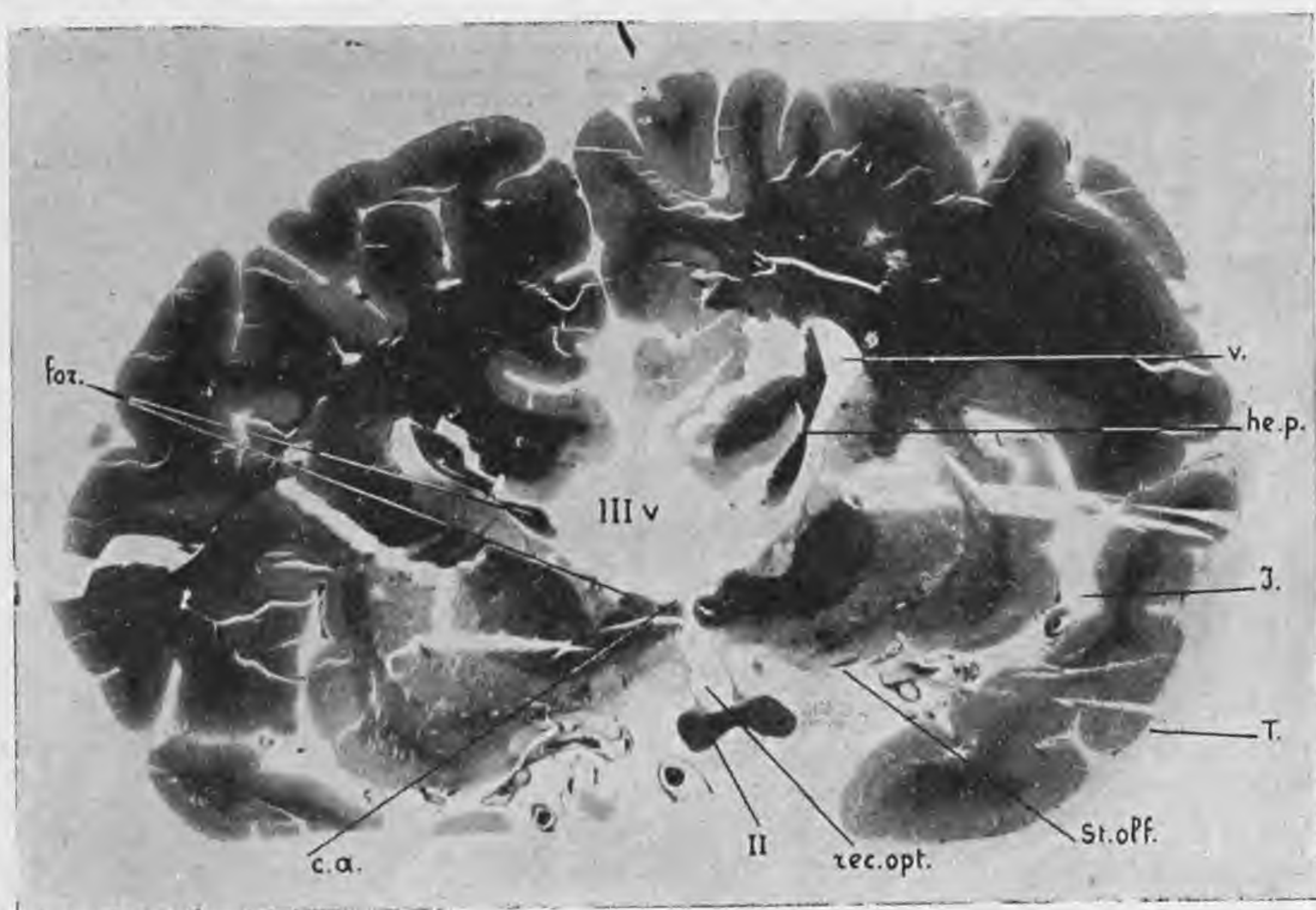



FIG. 4. — Sezione vertico-trasversale in corrispondenza del *chiasma opticum*, attraverso *il nucleus lenticularis* e la *capsula interna, pars lenticulo-caudata.*

he. p., hemiseptum pellucidum; for., crura anteriora fornicis, vicini nella parte inferiore alla *commissura anterior; c. a., commissura anterior; rec. opt., recessus opticus; St. olf., stria olfactoria; T., lobus temporalis; I, insula; v., cornu anterius ventriculi lateralis; III v., ventriculus tertius seu medius.*

Nei preparati che interessano il chiasma dei nervi ottici non si osservano modificazioni sostanziali. La superficie di sezione del *chiasma n. opticorum* limita in basso il *recessus opticus*, che in alto comunica liberamente colla cavità del terzo ventricolo, essendo la parte mediana della commissura anteriore già cessata, per la notevole curvatura in avanti che ha questa formazione nel caso in esame. Nel *nucleus caudatus* e nel *putamen* cominciano a comparire rari fascetti di fibre non degenerati. Gli emisetti pellucidi sono ridotti ai minimi termini, tanto che l'estremità superiore della superficie di sezione della fornice anteriore è quasi a contatto nei due lati colla estremità inferiore del fascio anomalo calloso.

La parte più inferiore della fornice anteriore nelle sezioni vertico-trasversali di questi preparati apparisce in ogni emisfero separata da quella superiore per la grande curvatura che descrive tale fascio in avanti e poi in basso ed indietro; essa si trova nei due

lati addossata al margine superiore e verso l'esterno del segmento mediale della commissura anteriore (vedi figura).

Sono facilmente riconoscibili i fascetti di fibre bene sviluppati che dalla commissura anteriore vanno alla regione della sostanza perforata anteriore.

Il fascio anomalo — *fasciculus callosus* — mantiene la sua posizione; in esso vi sono sempre molte fibre degenerate frammiste ad altre di aspetto e colore normale; quelle abbondano sopratutto nel lato destro che ha il fascio più ristretto. Il fascio è sempre ora più ora meno nettamente limitato dal tessuto circostante; nel lato interno vi è sempre il fascetto di fibre che sale in alto ed all'esterno e si avvolge intorno all'estremità superiore di esso con tendenza a curvarsi verso il lato esterno ed in basso.

Quella parte chiamata dal Dejerine fascio F. O. è bene sviluppata; i fascetti a ricciolo che poggiano sulla capsula interna all'esterno della parte superiore della testa del *nucleus caudatus*, si svolgono in alto diminuendo di diametro sorpassando in alcuni preparati decisamente la volta del corno anteriore; essi poi salgono con segmenti di fibre ondulate verso il lato interno della circonvoluzione frontale prima. Intorno ai riccioli inferiori, più grandi, si avvolgono i fascetti più interni della corona radiata.

La sostanza grigia sopracavitaria al tetto del corno ventricolare anteriore è provvista di fibre in numero più abbondante che nelle sezioni precedenti.

Sezione vertico-trasversale attraverso il segmento posteriore della capsula interna, « pars occipitalis capsulae internae », la parte media del *thalamus opticus* e la parte più anteriore del *cornu inferius* (fig. 5) (Dejerine presso a poco fig. 284; Villiger fig. 229).

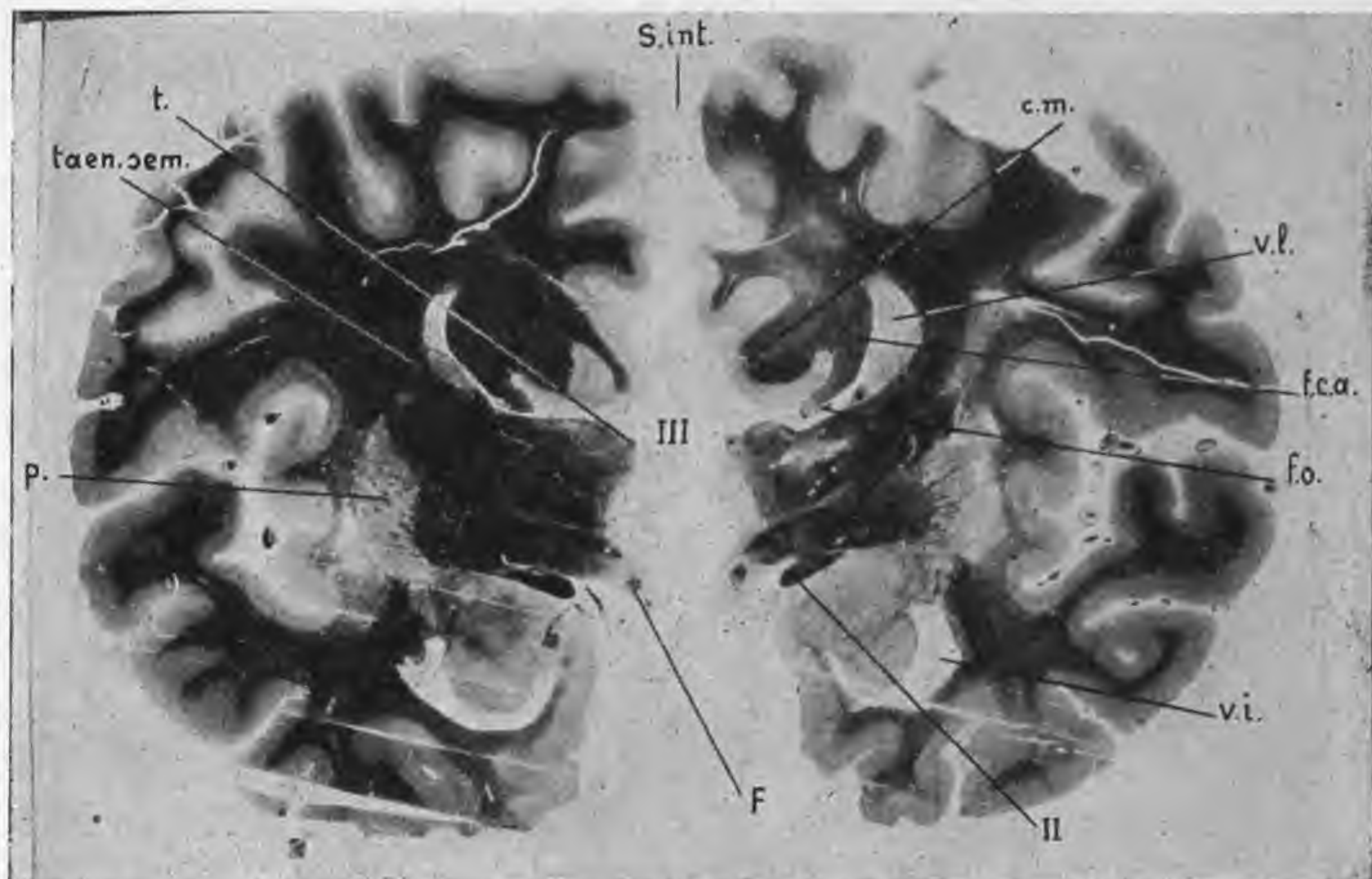



FIG. 5. — Sezione vertico-trasversale attraverso la parte posteriore della capsula interna (*pars lenticulo-thalamica capsulae internae*).

S. int., scissura interemisferica; *v. l.*, *ventriculus lateralis*, *cornu anterius*; *F.*, parte inferiore del pilastro anteriore della fornice, *columna fornicis*; *II*, *nervus opticus*, al di sopra della sua sezione vi sono poche fibre della commessura di Meynert; *f. c. a.*, *fasciculus callosus anomalus*; *t.*, *taenia thalami*; *taem. sem.*, *taenia semicircularis*; *p.*, *putamen*; *c. m.*, *gyrus marginalis anomalus*; *III*, *ventriculus tertius*; *v. i.*, *cornu inferius ventriculi lateralis*.

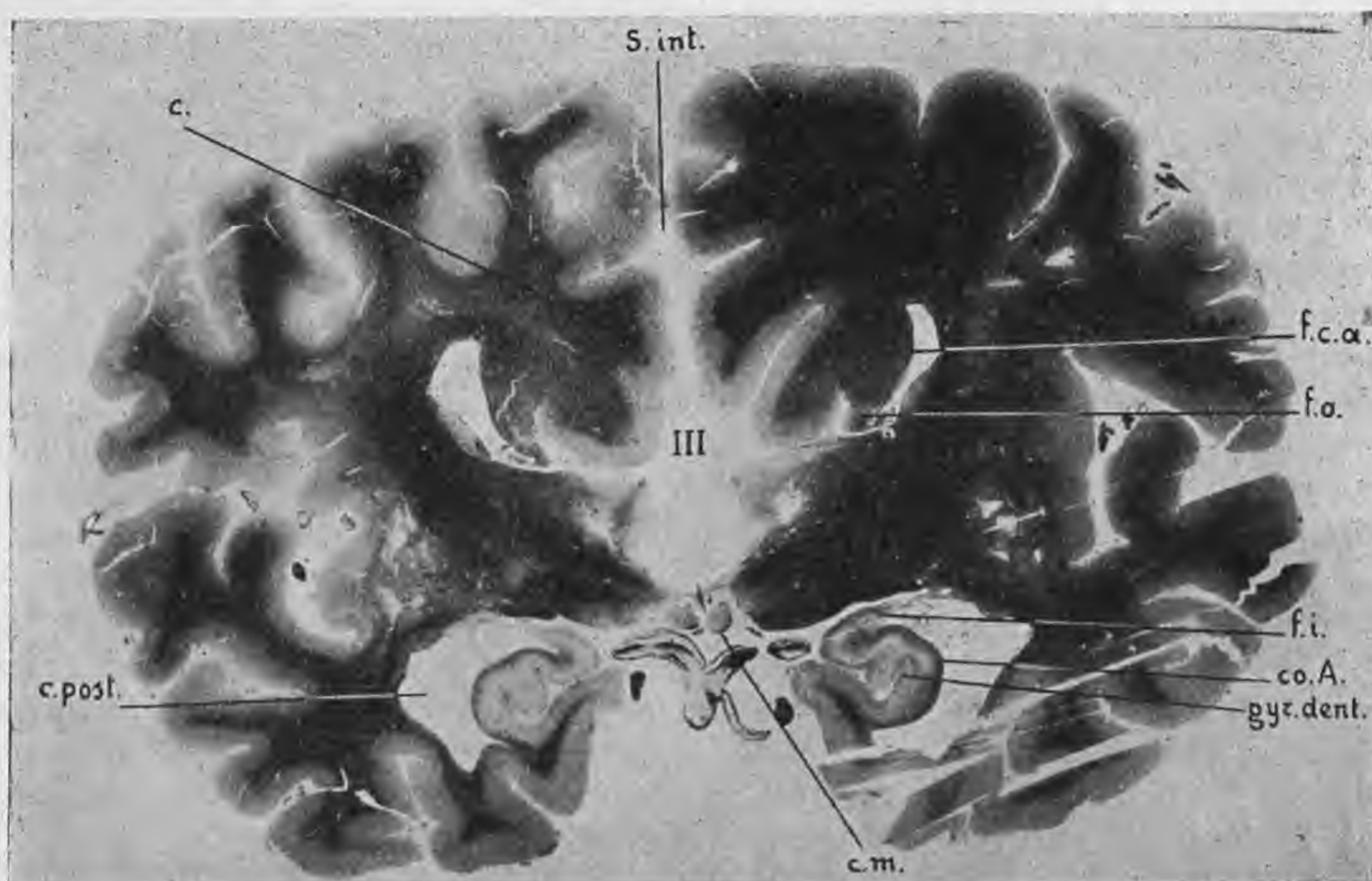
Il talamo ottico è ridotto di volume specie a destra. Sono ben visibili i fasci di Forel (fascio H_1, H_2) a sinistra; mentre a destra il fascio talamico è ridotto: ben distinta la zona incerta. La parte più interna del piede del peduncolo a destra è rarefatta, e così pure i segmenti della fornice che si trovano nella sostanza grigia che tappezza il terzo ventricolo e si continua con quella della parete infundibolare.

Nella regione dell'infundibulo non si trovano fibre della commissura *hipothalamica anterior* (fascio del « *tuber cinereum* »).

Il *putamen* è sempre molto povero di fibre e così la capsula esterna ed estrema.

Non vi è più traccia degli *hemisepta pellucida*. Il corpo della fornice per ciascun lato aderisce all'estremità inferiore del fascio calloso anomalo.

All'apice inferiore del corpo della fornice aderente al detto fascio anomalo vi è la sezione del piccolo plesso corioideo. Il fascio calloso a destra si mantiene sempre più piccolo del sinistro ed ha un maggior numero di fibre degenerate.

Sezione attraverso i « corpora mamillaria » (vedi fig. 6) (Villiger fig. 230, 231, 232).

Forer; non si vedono fibre del fascio di Vicq d'Azyr (*fasciculus thalamo-mamillaris*).
c. m., corpus mamillare; III, ventriculus tertius; gyr. dent., gyrus dentatus; co. A., cornu ammonis; c. post., cornu posterius; f. i., fimbria; f. o., corpus fornicis aderente al *fasciculus callosus anomalus; f. c. a., fasciculus callosus anomalus; c., gyrus marginalis anomalus; S. int.*, scissura interemisferica (*fissura longitudinalis cerebri*).

I due talami sono ridotti di volume e sopratutto il *nucleus internus* che è povero di fibre.

La *taenia thalami* e la *taenia semicircularis* sono normali; ridotti i fasci talamici di Forel; non si vedono fibre del fascio di Vicq d'Azyr (*fasciculus thalamo-mamillaris*).

I corpi mammillari, pallidi nella loro parte prossimale, sono circondati da un sottile alone di fibre che scendono dall'alto verso l'interno ed in basso, lungo il margine superiore interno. In alcune sezioni è ben visibile la commissura *hipothalamica posterior*, la cui parte più prossimale sta sui corpi mammillari (*commissura supramamilaris*); essa si compone di fibre che provengono dalla estremità interna del corpo di Luys e del fascio lenticolare. Non si veggono fibre del fascio della fornice passare in detta commissura.

Il peduncolo cerebrale presenta l'estremità interna degenerata, specie a destra, dove la degenerazione si estende a tutto il quinto mediale. Il corno sfenoidale non ha nella parete laterale traccia di fibre nervose (*tapetum*) immediatamente sotto all'ependima.

Nelle sezioni vertico-trasversali in corrispondenza *della parte più prossimale del « pons Varolii »* (vedi fig. 7) la formazione anomala — fascio calloso — contiene un numero sempre minore di fibre degenerate, le quali poco dopo nei preparati che interessano la parte prossimale del ponte cessano del tutto. Il lato mediale, cioè interno, del fascio calloso è dentellato; all'apice inferiore del fascio aderisce in ogni lato il corpo della fornice contenente sempre alcune fibre degenerate, e porta alla sua estremità rivolta all'esterno il plesso corioideo laterale.

L'esame microscopico mette in rilievo che le fibre della formazione della fornice si continuano in alto sul lato esterno del fascio anomalo calloso, sotto all'ependima ventricolare; dette fibre possono essere seguite fin presso l'estremità superiore del fascio calloso. Nel solco che separa la circonvoluzione anomala limbica dal fascio anomalo calloso (seno calloso), aderente alla superficie mediale del fascio anomalo esiste uno stra-

terello di sostanza grigia ben visibile a destra, e contenente le sezioni di fibre a decorso antero-posteriore, ora più ora meno distinte (*taenia tecta* - nervi di Lancisi).

La corteccia della circonvoluzione anomala marginale limbica è ricoperta nella sua parte superficiale situata di rimpetto al fascio calloso e nel lato inferiore, da uno strato limitante molto manifesto di fibre mieliniche a decorso obliquo o tangenziale.

Nella volta del ventricolo laterale, al di sotto della ependima, esiste un fascetto colorato fortemente che scende lungo la parete laterale del corno stesso, e si insinua all'esterno della superficie di sezione della testa del nucleo caudato (*fasciculus subcallosus?*).

Nella volta del corno sfenoidale è bene visibile la superficie di sezione della estremità posteriore del *nucleus caudatus*: nella parte alta della parete laterale, sotto all'ependima, esiste la sezione di alcuni piccoli vasi; all'esterno di essi un fascetto di fibre oblique diretto dal basso in alto ed all'esterno, colla estremità superiore si insinua lungo il lato esterno della superficie di sezione di detta coda del *nucleus caudatus* (*tapetum*).

È bene riconoscibile il *fasciculus longitudinalis inferior;* lo strato delle radiazioni ottiche di Gratiolet è rarefatto, ed in qualche piccola area è del tutto degenerato.

Il piede del peduncolo destro ha il quinto mediale ridotto di volume e con poche fibre normali. La *commissura posterior* si presenta bene sviluppata e fortemente colorata.

La disposizione dei fasci della corona raggiata è sempre normale in tutti i preparati.

Nelle sezioni immediatamente seguenti attraverso la estremità posteriore del « thalamus » e la « pars retrolenticolaris capsulae internae » e la « commissura posterior » viene colpito il « *tegmentum* » in corrispondenza dell'incrociamento del peduncolo cerebellare superiore (vedi fig. 7).

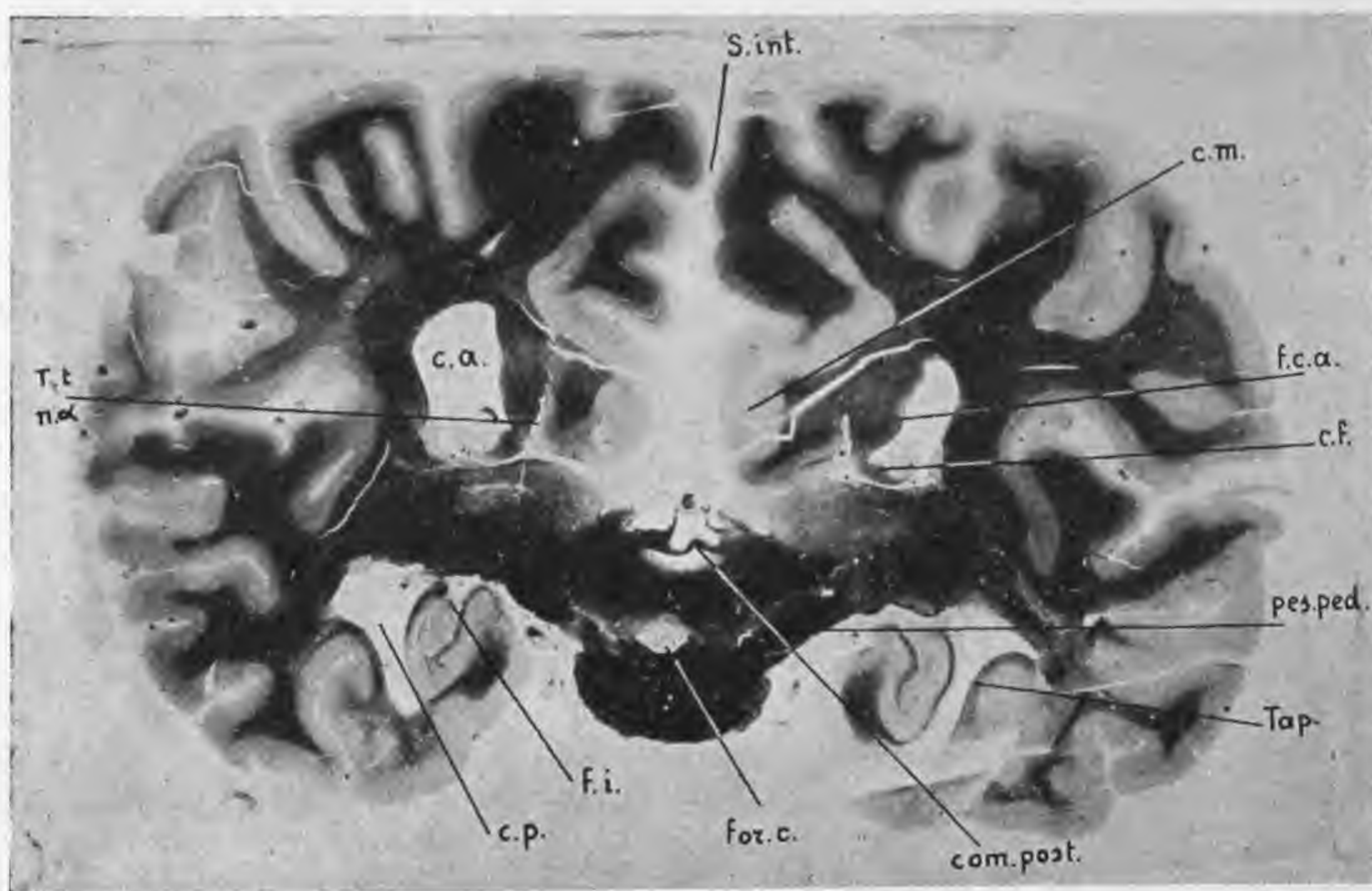



Fig. 7. — Sezione vertico-trasversale interessante la parte prossimale del *pons Varolii*. *S. int.*, *fissura longitudinalis cerebri; c. m.*, circonvoluzione marginale anomale (*gyrus marginalis anomalus*); *f. c. a.*, *fasciculus anomalus callosus; f. i.*, *fimbria; com. p.*, *commissura posterior; t. t. n. α*, *taenia testa et stria Lancisii; c. a.*, *cornu anterius ventriculi lateralis; c. p.*, *cornu posterius ventriculi lateralis; for. c.*, *foramen caecum; c. f.*, *corpus fornicis*, aderente al fascio calloso anomalo, col *plexus chorioideus; tap.*, *tapetum; pes. ped.*, *pes pedunculi.*

Il « *fasciculus callosus* » anomalo è qui situato allo stesso posto; nella parete mediale del « *cornu anterius* » del ventricolo laterale, quello di sinistra è più allungato, mentre quello di destra è più ovalare; la superficie mediale è sempre dentellata; all'apice inferiore aderisce la fornice le cui fibre si continuano lungo tutto il suo lato laterale (ventricolare).

Le misure del fascio anomalo (*fasciculus callosus*) nei due lati sono:

lunghezza massima a sinistra 1,4 cm., a destra 1,0 cm.; larghezza massima a sinistra 0,5 cm., a destra 0,6 cm.

La superficie di sezione di essi è bene colorita; l'esame microscopico fa rilevare l'esistenza di un numero molto limitato di fibre degenerate e che non hanno una speciale distribuzione.

L'estremità superiore della superficie di sezione del fascio anomalo presenta sempre segmenti di fibre che la limitano, salendo dal lato interno (mediale) e curvandosi intorno alla parte superiore verso l'esterno, tendendo alcune a raggiungere la volta del ventricolo laterale.

La corteccia della circonvoluzione marginale callosa anomala ha sempre nella parte periferica della sua porzione inferiore uno strato limitante di fibre midollate visibili anche ad occhio nudo; esse hanno un decorso dall'esterno all'interno; aumentano lateralmente dove sono intramezzate da ricchi fascetti di fibre sezionate perpendicolarmente all'asse.

Nella volta e lungo la parete laterale del ventricolo laterale, sotto all'ependima, si trova sempre il fascetto di fibre integre che scende fino alla testa del nucleo caudato con tendenza ad insinuarsi lateralmente ad essa verso il basso.

Nel corno inferiore (sfenoidale) del ventricolo laterale, lungo la parete laterale in alto, al disotto dell'ependima, vi è sempre uno straterello di fibre sottili sezionato obliquamente dall'alto al basso ed all'interno; esso è addossato al lato esterno della sezione della coda del nucleo caudato, e si estende fin oltre la metà della parete laterale del corno sfenoidale (*tapetum*); la parte inferiore di detta parete ne è priva. Lo strato delle radiazioni ottiche di Gratiolet è rarefatto.

Nelle sezioni che seguono immediatamente dietro al « thalamus » (fig. 8-9). (Dejerine fig. 288, Villiger 241), il ventricolo laterale è colpito attraverso il crocevia ventricolare

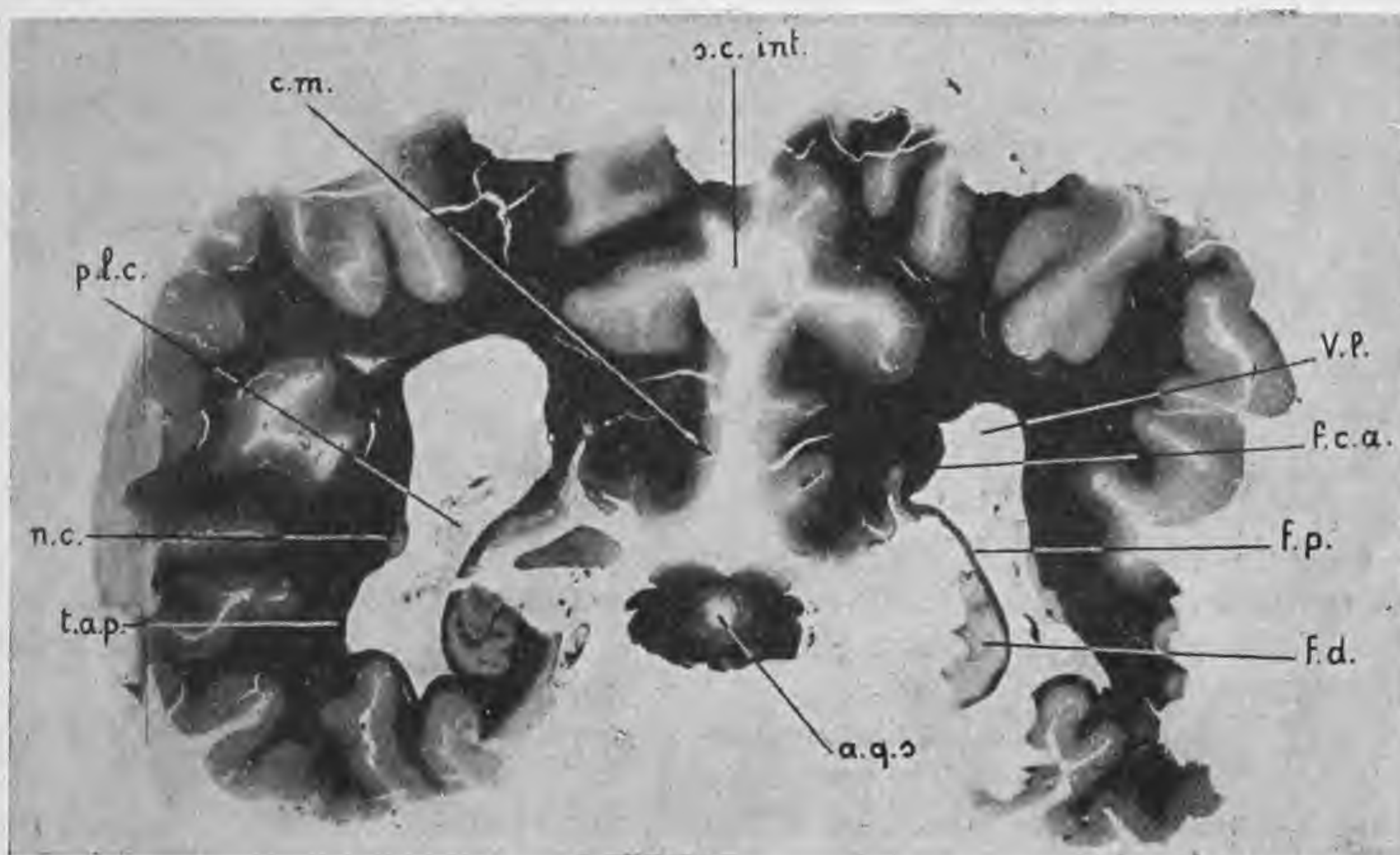



Fig. 8. — Sezione vertico-trasversale attraverso l'estremità posteriore della *cauda nuclei caudati* e il crocevia ventricolare (*cella media*).

s. c. int., scissura interemisferica; *V. P.*, *ventriculus lateralis; n. c.* estremità posteriore della *cauda nuclei caudati; p l. c.*, *plexus chorioideus ventriculi lateralis; t. a. p.*, *tapetum; c. m.*, circonvoluzione marginale anomala; *f. c. a.*, *fasciculus callosus anomalus; f. p.*, *crus posterius fornicis; a. q. s.*, *aquaeductus Sylvii; f. d.*, *fascia dentata.*

(*cella media*): nei preparati normali si trova la sezione dello *splenium corporis callosi*, che riunisce i due emisferi. Nel caso in esame si trova invece in ogni emisfero al solito posto la sezione del fascio anomalo calloso diminuito di volume, colle fibre quasi tutte normali. L'estremo residuo della porzione posteriore del nucleo caudato è appena visibile (fig. 8); la colonna posteriore della fornice scende dall'alto al basso, cioè dall'apice del fascio anomalo calloso, (pilastro posteriore del trigono); forma così, come è nel normale, la parete interna del crocevia ventricolare (*cella media*). Nel lato mediale

(interno) della *crura posteriora fornicis* si vede uno straterello di sostanza grigia che nella sua porzione inferiore ha il margine interno dentellato e vi continua colla faccia dentata (*gyrus dentatus*), mentre in alto si prolunga nella *fasciola cinerea*, la quale sale, sempre addossata al pilastro posteriore della fornice, fino al fondo del *sinus callosus* dove aderisce alla corteccia della circonvoluzione limbica marginale ano-

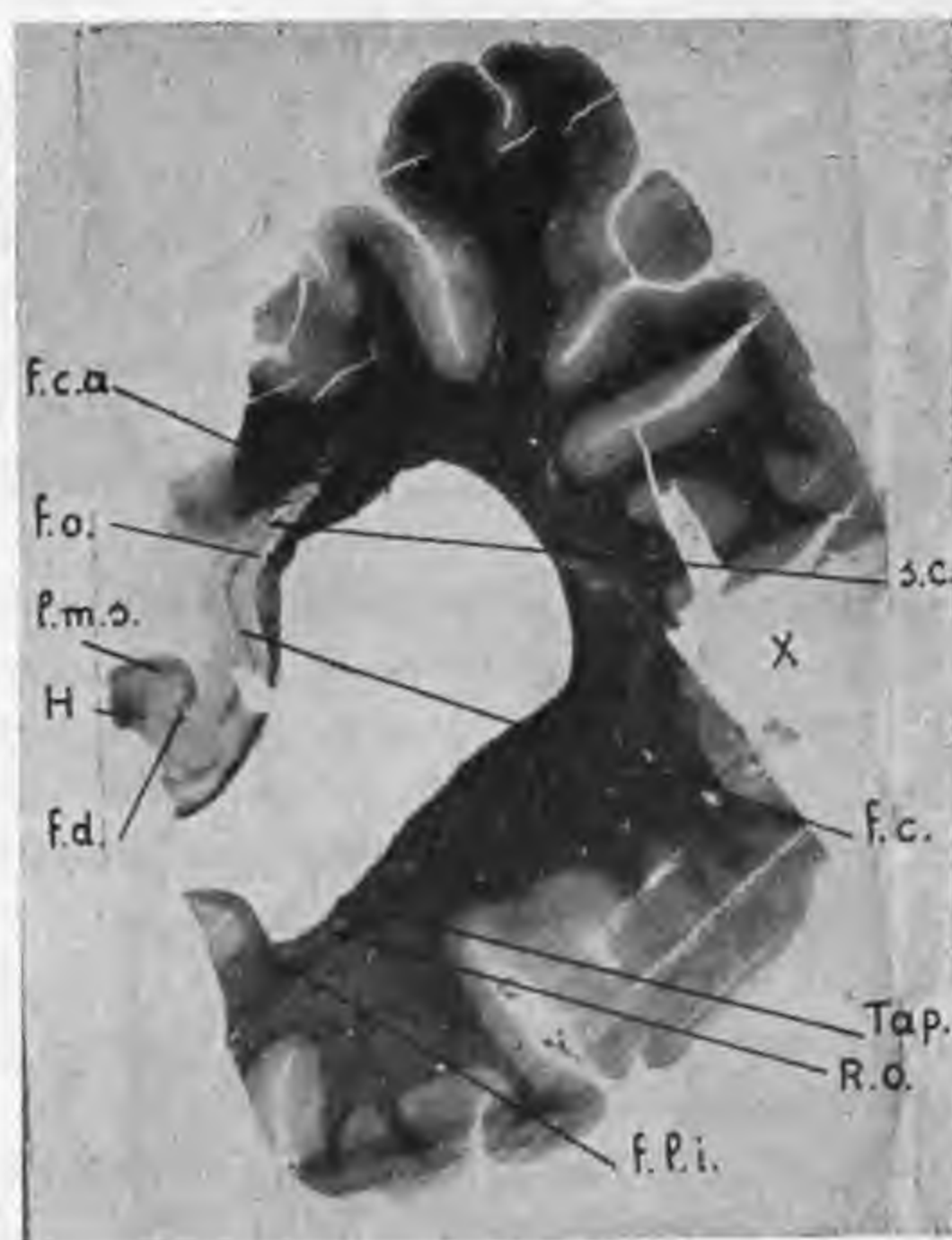



Fig 9. — Sezione vertico-trasversale dell'emisfero cerebrale destro attraverso la *fasciola cinerea* e la *fascia dentata*. La porzione inferiore interna del preparato si è lacerata. All'esterno vi è una piccola area (X) di sostanza cerebrale asportata durante l'esame a fresco dell'encefalo per punto di *repere*.

f. c. a., *fasciculus callosus anomalus; F. o.*, *fornix*, pilastro posteriore; *H*, *hippocampus; l. m. s.*, *lamina medullaris superficialis; F. d.*, *fascia dentata; F. c.*, strato di fibre sezionate più o meno obliquamente al loro percorso, contenuto nella *fasciola cinerea; s. c.*, *sinus callosus; F. P. i.*, *fasciculus longitudinalis inferior; R. o.*, radiazioni ottiche di Gratiolet; *tap.*, *tapetum*.

mala. L'ultima porzione sottile corrisponde all'*induseum griseum* dei preparati normali. Nel mezzo di detto straterello di sostanza grigia vi sono segmenti di fibre molto delicate che decorrono verso l'alto e che rappresentano l'inizio della *stria Lancisi* e della *taenia tecta;* essi prossimalmente come si è notato nelle descrizioni precedenti cambiano direzione si fanno antero-posteriori, presentandosi così sezionati perpendicolarmente al-l'asse nella parete del *sinus callosus.*

La fornice posteriore aderisce in alto all'estremità ovalare inferiore del fascio anomalo e invia le sue fibre lungo il lato esterno del fascio stesso, immediatamente sotto all'ependima che si continua con quello della volta ventricolare. Il fascio anomalo cal loso è così ricoperto nel lato mediale dalla continuazione della *fasciola cinerea, induseum griseum* dell'encefalo normale, e nel lato esterno (ventricolare) dalle fibre della fornice e dall'ependima.

Al punto in cui le fibre della fornice aderenti all'apice del fascio calloso volgono al l'esterno di esso si trova costantemente la sezione di un vaso, come è anche nei preparati normali.

Il *tapetum* nella parete laterale del corno inferiore presenta una leggera rarefazione delle fibre.

Le radiazioni ottiche del Gratiolet hanno piccole zone irregolari di degenerazione. Il *fasciculus longitudinalis inferior* è meno alterato.

Nel lobo occipitale il corno posteriore del ventricolo laterale è molto dilatato, e in modo pressochè uguale nei due lati. Il *tapetum* è costituito da fibre sottili che circondano ad anello la parete ventricolare al di sotto dell'ependima; esse si presentano colorate un po' meno dei preparati normali.

Nelle radiazioni ottiche di Gratiolet la aree di degenerazione, non estese, sono bene visibili anche ad occhio nudo. Il *fasciculus longitudinalis inferior* è compatto, fortemente colorito; alcune isolate aree di degenerazione lo colpiscono interrompendone il decorso nella parete laterale.

Le fibre del fascio di Wernicke, sono rarefatte; molto di più quelle spettanti al fascio di Vialet; meglio conservate invece sono quelle del fascio di Sachs.

L'ependima che tappezza il corno occipitale ha uno spessore non uniforme; gli ispessimenti sono più o meno graduali, più o meno lunghi e sorpassano del doppio o del quadruplo quello delle parti normali; rarissimi sono gli ispessimenti rotondeggianti anch'essi di grandezza variabile (ependimite) ma non percepibili ad occhio nudo.

I fasci *uncinatus* e *longitudinalis superior* non sono stati mai identificati nella rispettiva posizione: dove sono descritti nei trattati vi è una intensa rarefazione del tessuto nervoso.

Epicrisi.

Il caso illustrato riguarda un uomo che fino all'età di 66 anni si era mostrato intelligente e capace nel suo lavoro di muratore. Due attacchi emiplegici, uno a destra poi uno a sinistra, transitori, seguiti da frequenti crisi di vertigine con oscuramenti più o meno profondi di coscienza, lo misero nella incapacità di lavorare, anche per il progressivo sviluppo di una grave amnesia di fissazione.

L'esame anatomico ha fatto rilevare la normalità delle meningi e della grande falce, una anomalia nei rami terminali delle due arterie cerebrali anteriori, la mancanza totale del corpo calloso e della tela corioidea; la volta del terzo ventricolo costituita da una membranella sottile e trasparente; normale la commissura molle. Nella faccia mediale dei due singoli emisferi, al posto della circonvoluzione del corpo calloso, vi è una *circonvoluzione marginale anomala*, con solchi disposti a raggio verso il margine superiore mediale; il solco calloso marginale è rappresentato solo dalla parte iniziale inferiore; manca il solco subparietale; la scissura perpendicolare interna non comunica con quella calcarina. Nei lobi occipitali dilatati vi è il residuo di un processo di ependimite.

Dall'esame sopra riferito dei preparati in serie vertico-trasversali degli emisferi, dal polo frontale al polo occipitale, risulta che nella parte superiore mediale di ciascun emisfero esiste un fascio anomalo a decorso antero-posteriore — fascio calloso — addossato all'asse midollare della « circonvoluzione marginale » corrispondente alla circonvoluzione del corpo calloso, circonvoluzione prima limbica, ma più ampia del normale. Tale fascio costituisce nei preparati vertico-trasversali il margine interno del corno anteriore del ventricolo laterale; esso deve perciò essere tenuto sempre ben distinto dal fascio longitudinale superiore, essendo questo situato lateralmente ed all'esterno dalla corona radiata. I due fasci callosi anomali rappresenterebbero secondo la *C. De Lange* la parte non incrociata delle fibre trabeali.

La superficie di sezione del fascio è ovalare ed ha l'estremità più piccola rivolta in basso. Detta superficie aumenta rapidamente come si procede indietro fino alle sezioni corrispondenti a quelle fatte attraverso lo *splenium* del corpo calloso dell'encefalo normale: da questo punto va rapidamente diminuendo coll'avvicinarsi al polo occipitale. Le sue fibre sezionate sempre perpendicolarmente all'asse sono divise talora da sepimenti.

Nelle sezioni prossimali (frontali) le fibre sono in gran parte degenerate e poco colorite; gradatamente nelle sezioni successive posteriori aumentano le fibre normali, le quali nel lobo occipitale sono in prevalenza assoluta.

Tale reperto costituisce una particolarità che deve essere rilevata; esso rappresenta un caso di degenerazione del fascio anomalo longitudinale calloso. L'andamento della degenerazione dimostra che le fibre del fascio anomalo non decorrono tutte dal lobo frontale al lobo occipitale, ma che se pure provenienti tutte dal lobo frontale esse finiscono in regioni diverse, perchè il fascio anomalo va diminuendo di volume posteriormente, col diminuire delle sue fibre degenerate le quali cessano quasi del tutto in corrispondenza della località equivalente alla sede dello *splenium*.

L'estremità ovalare inferiore di detto fascio anomalo si continua in ciascun lato con una sottile lamina diretta in basso ed in dentro, *hemiseptum pellucidum*, costituita lateralmente dall'ependima che ricopre uno straterello di fibre a decorso dall'alto in basso ed in dentro (fascio del setto pellucido). L'ependima si continua in alto con quello ventricolare, mentre il fascetto di fibre sottostante che lo accompagna rimane addossato lateralmente al fascio anomalo, fino all'estremità ovalare superiore, dove accenna a volgersi medialmente intorno al fascio anomalo istesso. Non è stato possibile seguire il decorso ulteriore di dette fibre.

Spesso si vede una parte sottile dello straterello di fibre sottostante all'ependima dell'emisetto pellucido portarsi dall'apice inferiore del fascio anomalo lungo il lato mediale del fascio stesso rivestendolo più o meno completamente.

Ai due *hemisepta pellucida* sono aderenti in basso le due fornici isolatamente, una per lato, le quali si prolungano in avanti più di quanto avviene nell'encefalo normale, così che la curva descritta dalle *crura anteriora* della fornice è molto più accentuata per raggiungere i corpi mammillari.

Nelle sezioni progressivamente posteriori le due fornici (*corpora fornicis*) decorrono isolate, senza avvicinarsi sulla linea media, e sempre in stretto contatto colla estremità inferiore (ventricolare) del fascio anomalo.

Nelle sezioni corrispondenti allo *splenium corporis callosi* dell'encefalo normale ciascuna fornice isolatamente si curva bruscamente in basso (*crura posteriora fornicis*) nel corno sfenoidale, come avviene nell'encefalo normale. La fascia dentata del corno sfenoidale si continua regolarmente in alto colla fasciola cinerea; però questa ultima non potendo avvolgersi intorno alla estremità posteriore dello *splenium* per la mancanza di questa formazione, si piega dal basso in alto ed in avanti, quasi ad angolo retto, rivestendo il lato mediale (estraventricolare) del fascio anomalo calloso. È in questo punto che si trovano le sezioni perpendicolari all'asse dei fascetti dei nervi di Lancisi e delle *taenia tecta*. che sono diretti longitudinalmente dall'indietro all'innanzi.

Il rapporto che passa tra i due fasci anomali mediali a decorso antero-posteriore e gli *hemisepta pellucida* anteriormente, — quello tra i detti fasci e il decorso della fornice, — e l'altro relativo alla fascia dentata, alla *fasciola cinerea* col prolungamento di questa nel lato mediale del fascio anomalo ed i nervi di Lancisi e le *taenia tecta*, autorizzano a ritenere che i due fasci anomali rappresentano il corpo calloso: e precisamente la rispettiva faccia mediale, extraventricolare, coi nervi di Lancisi e le *taenia tecta* corrisponde

alla superficie superiore del corpo calloso; mentre la faccia laterale, ventricolare, dei due fasci anomali, ricoperta dall'ependima, rappresenta la superficie inferiore del corpo calloso stesso, cui aderisce il tronco della fornice.

Se si immagina che i due fasci callosi anomali, conservando i rapporti colle altre formazioni nervose come sono stati descritti, si ravvicinino compiendo intorno al loro asse longitudinale una rotazione di 90 gradi ciascuno verso l'interno ed in alto, sarebbe ricostituito il corpo calloso: la superficie mediale (extraventricolare) dei fasci anomali, ricoperta dallo straterello di sostanza grigia contenente i nervi di Lancisi e le *taenia tecta*, (*induseum griseum*) diventerebbe superiore; la superficie laterale rimanendo ricoperta dall'ependima diventerebbe inferiore, dove gli *hemisepta pellucida* ravvicinandosi costituirebbero il *septum pellucidum* col relativo seno; e così pure il tronco della fornice si troverrebbe ricomposto, come è nel normale, dai due fasci delle fornici riunite e aderenti alla superficie inferiore del corpo calloso.

La detta conclusione ha dato occasione al relatore di riesaminare i preparati del caso di mancanza del corpo calloso che egli pubblicò molti anni fa (1900): ne è rimasta confermata la interpretazione suddetta anche per esso. Tale interpretazione secondo il relatore vale per quelle osservazioni esistenti nella letteratura nelle quali, invece del corpo calloso, si trovano i due fasci anomali a decorso antero-posteriore colle modalità indicate. Certo le descrizioni esistenti non sarebbero sufficienti per trarne la conclusione affermata sopra, perchè incomplete a questo riguardo; ma in alcune l'esame delle figure allegate alle relative pubblicazioni è spesso dimostrativo.

Nel caso attuale ed in altri consimili si tratta dunque di eterotopia delle fibre del corpo calloso; il corpo calloso non manca, ed è rappresentato da due fasci a decorso antero-posteriore, situati nella parte mediale degli emisferi, addossati all'asse della circonvoluzione marginale anomala (circonvoluzione callosa), e limitanti medialmente il corno anteriore dei ventricoli laterali; i due foglietti del setto pellucido, i due fascicoli della fornice, l'*induseum griseum* coi nervi di Lancisi, le *taenia tecta*, conservano coi due fasci anomali callosi i rapporti indicati. Il fornice trasverso in detti casi può esistere o può mancare, come nella osservazione che è oggetto della presente pubblicazione; però è necessario essere prudenti prima di affermare la agenesia del fascio della *lyra Davidis*, perchè le fibre di detta formazione potrebbero avere un decorso particolare: si tratterebbe allora cioè non di agenesia, ma di eterotopia del fornice trasverso (*commissura interammonica*) come l'autore tende a ritenere. Però l'esame del caso attuale non ha permesso una conclusione definitiva in proposito.

*
* *

Se pensiamo ricostituito il corpo calloso, come è stato indicato precedentemente, risulta allora che la commessura neopalleale avrebbe una degenerazione delle fibre nella parte anteriore, dove essa sarebbe ricoperta al di sopra ed al di sotto da uno straterello sottile di fibre sane. Tale disposizione richiama quella degenerazione propria degli alcoolizzati descritta da Marchiafava-Bignami-Nazari, e farebbe rientrare il caso in esame nel gruppo di questo processo morboso, tanto più che la storia clinica non contrasterebbe in modo assoluto con detto modo di vedere. Però sarebbe stato opportuno

accertare se in questo caso di degenerazione del fascio calloso anomalo bilaterale fossero presenti i caratteri propri della degenerazione alcoolica messi bene in evidenza in ultimo da Bignami e Nazari. Tali ricerche non è stato possibile effettuare, perchè tutto il materiale fu utilizzato fin dal primo momento dopo l'autopsia per le indagini col solo metodo Weigert-Pal.

Dal punto di vista neurologico l'esistenza di una tetraparesi senza partecipazione dei nervi cranici (ad eccezione di una deficienza del settimo inferiore di un lato) indica come sede di lesione il corpo calloso: e difatti nel caso attuale la degenerazione colpisce la parte anteriore dei due fasci anomali equivalenti al corpo calloso. Questa riprova clinica è un argomento importante per riaffermare che i detti fasci anomali sono i veri rappresentanti della commessura trabeale, e costituiscono perciò una vera eterotopia di questa formazione.

***

Oltre la mancanza del corpo calloso sono state riscontrate nell'encefalo del V. C. le seguenti alterazioni: degenerazione delle fibre del centro ovale dei lobi frontali; rarefazione accentuata del quinto mediale del piede del peduncolo cerebrale, specialmente in un lato; rarefazione più o meno accentuata dei fasci di Wernicke, Vialet, Sachs; aree isolate di degenerazione nelle radiazioni ottiche del Gratiolet e nel fascio longitudinale inferiore; mancanza quasi completa delle fibre dello *striatum* (*n. caudatus, putamen*) colla integrità delle fibre pallidali, ecc.

La commessura anteriore nel caso in esame non è più voluminosa del normale; la sua parte media tra i due emisferi è sollevata quasi ad angolo acuto; sono visibili chiaramente le fibre olfattive della commessura; non si è notato il passaggio in essa di fibre della fornice.

La *commissura hipothalamica anterior* (fascio del *tuber cinereum*) è rappresentata da qualche isolato tratto di fibre sottili. Il Dejerine chiama questi fascetti di fibre anche col nome di *commissura hipothalamica posterior* del Ganser; ciò non è esatto.

La commessura ipotalamica posteriore è situata nello spazio perforato posteriore (la sua parte prossimale situata sopra i corpi mammillari è stata chiamata anche *commissura sopramamillaris*). Nel caso in esame essa è molto ridotta, ma sempre ben visibile, ed apparisce costituita quasi esclusivamente da fibre interluisiane.

***

La formazione irregolare del corpo calloso, la non unione dei due foglietti del *septum pellucidum* e delle parti di mezzo delle due fornici (corpo della fornice), l'assenza della tela corioidea, hanno reso persistente nell'encefalo del V. C. uno stadio della vita embrionale. Per tale condizione si vede nel fondo della scissura intermisferica la volta del terzo ventricolo costituita da uno straterello trasparente e sottilissimo: i due *hemisepta pellucida* rappresentano i due segmenti mediali della parete cerebrale primitiva che non si sono ravvicinati. Gli emisferi cerebrali sono riuniti così solo dalla *lamina terminalis*, dalla volta trasparente e sottile del terzo ventricolo, dalla *commissura anterior* e dalla *commissura mollis;* in basso in due peduncoli cerebrali li riuniscono, come avviene normalmente, al ponte.

La causa patologica che ha impedito la formazione regolare del corpo calloso nel caso in esame deve avere agito nei primi mesi della vita intrauterina (3°-4° mese); e siccome la scissura calloso-marginale (fronto-parietale del Giacomini) comparisce dapprima nella sua parte anteriore inferiore, si può ritenere che la causa patologica, la quale ha dato luogo in questo caso allo sviluppo anormale della commissura neopalleale, deve avere agito quando la detta parte della scissura sunnominata si era già formata. Però la circonvoluzione del corpo calloso non è delimitata; ciò serve a confermare l'opinione espressa dal Giacomini sul rapporto diretto tra sviluppo del corpo calloso e sviluppo della circonvoluzione callosa; la mancanza delle due formazioni deve ascriversi ad un fatto congenito; la presenza solo della circonvoluzione detta indica invece che l'assenza del corpo calloso deve ritenersi acquisita (per atrofia).

Non può essere messa in rapporto colla mancanza del corpo calloso la non comunicazione della « scissura perpendicolare interna » colla scissura calcarina, per la superficialità della relativa piega di passaggio inferiore interna (*gyrus cunei* di Ecker). Questa anomalia che esisteva anche nel caso di mancanza del corpo calloso illustrato dal relatore nel 1900, è stata dal relatore istesso finora trovata raramente negli encefali di alienati, frequentemente invece in quelli di epilettici e di idioti; però con frequenza minore di quanto sarebbe stato rilevato dal Dercum (5,5 % negli idioti) e dal Wilmarth (in più che del 23 % negli idioti) citati dal Mingazzini: un bello esempio ne fu descritto dal Bonfigli R. del nostro Ospedale.

La mancanza del corpo calloso è stata riferita a cause diverse: si è pensato al notevole abbassamento del margine libero della falce (normale nel caso in esame); alle anomalie di sviluppo della arteria cerebrale anteriore (nel caso presente vi è anomalia solo in un ramo terminale), alla ependimite granulosa (nel caso in esame solo nel lobo occipitale e di grado limitato), all'idrocefalo interno (notevole nel caso attuale).

Però la causa da cui dipende la mancanza del corpo calloso non deve essere sempre univoca: in un gruppo di casi riferiti nella letteratura è associata ad anomalie grossolane degli emisferi cerebrali; in un altro gli emisferi non presentano altre anomalie evidenti. Debbono poi essere tenuti separati quei casi nei quali il corpo calloso si è sviluppato parzialmente, e quelli altri nei quali il corpo calloso già tutto sviluppato, in seguito ad una forte pressione dell'idrocefalo interno, si è atrofizzato.

Un posto a parte spetta all'anomalia descritta dall'Ayala al XV Congresso della Società Freniatrica Italiana in Roma nel 1923; vi era una voluminosa formazione anormale « che sembrava come un terzo emisfero rimasto allo stato embrionale, posto tra i due emisferi cerebrali ben sviluppati; esisteva il *genu corporis callosi*, mancavano i 2/3 posteriori del tronco e tutto lo *splenium*, come pure la *commissura grisca*, la *lyra Davidis*, la *columna* e la *crus fornicis* di sinistra; vi erano poi due fasci di fibre mieliniche a decorso sagittale decorrenti dorsalmente alle fibre trasversali dalla porzione anteriore esistente del corpo calloso: un altro fascio meno compatto colla stessa direzione, si osservava ventralmente alle dette fibre callose, fra esse e lo strato grigio sottoependimale della volta del ventricolo laterale destro ».

*
* *

La mancanza totale o parziale del corpo calloso non è una rarità.

Il Banchi nel 1904 per ricerche da lui fatte rimontando fino al 1812 ne citava 61 casi; il Milani nel 1914 li fa ascendere a 71; ai quali egli dice si dovrebbero « aggiungere gli altri che nei vari congressi scientifici vennero rife- « riti sommariamente per incidens e dai quali non potrebbe trarsi alcun utile « insegnamento » In seguito, dopo la monografia del Mingazzini (1922), sono stati pubblicati i casi di Landsbergen (18 anni, maschio, deficienza epilettica), di Crinis (morto nel primo mese di nascita, maschio), di Paoli (70 anni, donna, senza disturbi psichici), della C. De Lange (7 settimane), quello citato nel trattato di medicina Roger-Vidal-Teissier (idiota di 3 anni e mezzo); e quello, oggetto della presente pubblicazione (uomo morto a 68 anni, normale fino a 66 anni, cioè fino all'inizio della malattia). Sarebbero così 77 casi più o meno completamente illustrati.

L'anomalia si riscontra in tutte le età. Aggiornando la statistica del Milani di 40 casi, nei quali il detto osservatore aveva trovato la menzione dell'età, coi dati da me rilevati nelle pubblicazioni successive, si ottiene la seguente tabella:

dalla nascita fino a 10 anni . . .	14
da 10 anni a 20	11
» 20 » » 30	7
» 30 » » 40	5
» 40 » » 50	2
» 50 » » 60	2
» 60 » » 70	3
» 70 » » 80	2
	46

La mancanza del corpo calloso è frequente in soggetti che presentano un deficit psichico più o meno accentuato fin dalla nascita: però non si può accettare l'opinione che esista un rapporto diretto tra idiozia e mancanza del corpo calloso, come Lewandowski e Bechterew vorrebbero ammettere (citati da Mingazzini), sia perchè vi sono idioti nel cui encefalo è presente il corpo calloso, sia perchè vi sono casi nei quali la mancanza della commissura neopalleale costituisce un reperto anatomico di soggetti che in vita non avevano mostrato deficienze mentali o disturbi psichici.

Tale rilievo era già stato fatto dal Giacomini nel 1884 a proposito del caso del Malinverni nel 1874, e dal Banchi nel 1904. Il Milani riferisce che da una statistica di 56 casi, dei quali 40 con assoluta mancanza del corpo calloso, 18 non avevano disturbi psichici. Aggiungendo le osservazioni pubblicate ulteriormente di mancanza completa del corpo calloso, si avrebbe che su 43 casi 20 non presentavano disturbi psichici, cioè il 46,51 %. Il Milani non ne dà l'elenco nominativo nella sua statistica. Il Mingazzini riportando le cifre dal Milani, cita alcuni casi, e precisamente quelli di Jolly (uomo intelligente di 58 anni), di Eichler (donna di 45 anni normale), di Mirto (uomo di 73 anni, normale). Il Vogt (nel trattato del Lawandowski) cita il caso di Nobiling-Bayer (uomo di 58 anni, normale), di Gausser (fino a 20 anni sano,

poi epilettico). Il De Morsier in una nota ad un suo lavoro sul lobo frontale nel 1929 elenca 12 casi di mancanza completa del corpo calloso senza disturbi mentali. Qualunque valore si voglia dare alla percentuale su riferita, si deve ritenere accertato il fatto che può riscontrarsi la mancanza completa del corpo calloso in soggetti i quali erano stati riconosciuti normali, e che nella loro attività pratica si erano mostrati intelligenti ed attivi.

Merita uno speciale rilievo la amnesia di fissazione riscontrata nel caso in esame.

Coll'inizio della malattia cerebrale a 66 anni si sviluppò nel V. C. una progressiva perdita della memoria di fissazione. Questa particolare forma di amnesia acquisita non può certamente ascriversi alla mancanza congenita del corpo calloso, ma potrebbe essere posta in relazione colla estesa e intensa rarefazione descritta sopra delle fibre della zona prefrontale bilateralmente, come ha affermato recentemente (1929) il De Morsier.

Questo osservatore ritiene inoltre che le radiazioni callose partecipino alla funzione mnesica, e che, mentre la parte anteriore del corpo calloso è il luogo di incrocio delle fibre di associazione interessanti la euprassia ed il linguaggio, la parte posteriore del corpo calloso è il luogo della decussazione della via mnesica (via del riflesso prefrontale mnesico alla corteccia dei lobi occipitali e temporali del lato opposto). Una lesione quindi nella parte posteriore del corpo calloso darebbe luogo alla amnesia di fissazione, precisamente come la lesione della zona prefrontale bilateralmente o anche di un sol lato a seconda della preferenza funzionale di uno dei due lobi frontali.

Il De Morsier cita a conforto della sua conclusione alcune osservazioni veramente interessanti (una di Marchand e Schiff, una di Weber, due di Claud e Levy-Valenzi, una di A. Giannelli).

Sembra però al relatore che nello stato attuale delle nostre conoscenze sia necessario un prudente riserbo prima di affermare con sicurezza il percorso della via mnesica ed il suo luogo di incrocio.

La presenza di un fascio antero-posteriore nei casi di mancanza del corpo calloso fu descritta per la prima volta dall'Onufrowicz nel 1887: egli non fece preparati seriali, ed il materiale non era in ottime condizioni per essere studiato (Schröder); denominò la formazione trovata *fasciculus fronto-occipitalis*. I neurologi si sono sforzati di identificare nel normale un fascio analogo a quello dell'Onufrowicz. La descrizione del Dejerine è quella che ha trovato maggiore consenso. Il relatore eleva forti dubbi sulla esistenza del fascio fronto-occipitale del Dejerine, come disse nella seduta dell'Accademia Medica e come esporrà in un prossimo lavoro.

Roma, luglio 1931-IX.

RIASSUNTO.

Uomo normale di 66 anni; due attacchi emiplegici transitori, prima uno a destra poi uno a sinistra; disturbi auditivi allucinatori non persistenti; amnesia di fissazione: tetraparesi.

All'autopsia si trova mancanza del corpo calloso, del setto lucido, del corpo della fornice e della tela corioidea. L'esame microscopico seriale fa rilevare l'esistenza di due fasci anomali antero-posteriori (fasci callosi), con

fibre degenerate nella loro parte anteriore, e degenerazione delle fibre del centro ovale dei lobi frontali. Se si immagina la rotazione di 90 gradi all'indentro ed in alto dei due fasci callosi anomali, ed il loro avvicinamento sulla linea media, si ricostituisce il corpo calloso; allora la degenerazione delle fibre nella porzione anteriore di esso richiama la malattia descritta da Marchiafava, Bignami, Nazari negli alcoolisti.

La tetraparesi senza partecipazione dei nervi cranici indica come sede di lesione il corpo calloso: questa considerazione clinica fornisce la prova che i due fasci anomali descritti sono equivalenti al corpo calloso, e che essi debbono ritenersi come una eterotopia della commessura trabeale.

L'autore pone in dubbio l'esistenza del fascio fronto-occipitale del Dejerine nell'encefalo normale. e rileva la differenza tra esso ed il fascio fronto-occipitale dell'Onufrowicz nei casi di mancanza del corpo calloso; fa notare che anteriormente il campo *r* di Schröder, campo δ di Probst, non ha rapporto col fascio F. O.

LETTERATURA.

1. Ayala. *Di una irregolare malformazione del corpo calloso non ancora descritta.* Riv. Sperim. di Freniatria, vol. XLVIII, fasc. I.
2. Bignami e Nazari. *Sulla degenerazione delle commissure encefaliche e degli emisferi nell'alcoolismo cronico* Ibid., 1915, vol. XLI, fasc. I.
3. Bonfigli R. *Gyrus cunei e plica cuneo-lingualis anterior.* Atti della Società Romana di Antropologia, vol. XVI, fasc. 1, 1911.
4. Claude et Levy-Valenzi. *Syphilis cérébrale avec lésions multiples. Gomme du corps calleux.* L'Encephale, 1910, pag. 28.
5. Crinis. *Ueber rinen Fall von Balkenmangel.* Journal f. Psych. und Neurol., 1929, Bd. 37.
6. Dejerine. *Anatomie des centres nerveux*, 1895.
7. De Lange C. *The Brain with total and partial lack of the corpus callosum etc.* Journal nerv. and mental disease, Bd. 62, n. 5, 1925. Recenzione in Centralblatt für die gesam. Neurologie, Referatenteil, 1926, S. 258.
8. De Morsier. *Le sindrome préfrontale etc.* L'Encéphale, 1929, p. 19.
9. Giacomini. *Guido allo studio delle circonv. cerebrali nell'uomo.* II Ediz., 1884, Torino
10. Giannelli A. *Ricerche sul lobo occipitale umano ecc.* Rivista Sperim. di Freniatria vol. XXVI, fasc. IV, 1900.
11. Id. *Contributo alla sintomatologia delle lesioni del corpo calloso.* Bollettino della Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, vol. XXIX, 1909.
12. Landsbergen. *Ueber Balkenmangel.* Zeitsch. f. d. g. Neurol. u. Psych., 1912, Elfter B.
13. Levy-Valenzi. *Le corps calleux. Étude anatomique.* Th. Paris, 1910.
14. Marchand et Schift. *Tumeurs du corps calleux à symptomatologie comitiale.* L'Encéphale, 1925, p. 512.
15. Marchiafava e Bignami *Sopra un'alterazione del corpo calloso osservata in soggetti alcoolisti.* Rivista di patologia nervosa e mentale, 1903, pag. 544.
16. Marchiafava-Bignami-Nazari. *Ueber System Degeneration der Kommissur-Bahnen des Gehirns bei chronischen Alkoholismus.* Monatsschrift f. Psych. u. Neur., 1911.
17. Milani. *Patologia del corpo calloso.* Roma, 1914.
18. Mingazzini. *Il cervello in relazione coi fenomeni psichici.* Torino, 1895.
19. Id. *Der Balken.* Berlin, 1922.
20. Onufrowicz. *Das balkenlose mikrocephalen Gehirn.* Arch. f. Psych., 1887.
21. Paoli G. *Di un raro caso di mancanza del corpo calloso.* Rivista di Patologia nervosa e mentale, 31 dic. 1922.
22. Probst. *Zur Kenntnis des Sagittalmarks und der Balkenfasern etc.* Jharbüch. f. Psych. u. Neurol., 1901, XX, H. 2-3.
23. Probst. *Ueber den Bau des vollständig balkenlosen Grosshirns etc.* Arch. f. Psych., Bd. 34, Hft. 3.
24. Schröder. *Zur Tapetum Frage.* Monatsschrift f. Psych. u. Neurol., 1901, Bd. IX.

25. ID. *Das Fronto-occipitale Associationbundel.* Ibid.
26. STERZI. *Anatomia del sistema nervoso centrale dell'uomo*, 1915.
27. VILLIGER. *Gehirn und Ruckenmark.* 8-10 Auflage, Leipzig, 1922.
28. VOGT. *Die angeborene Defekte und Entwickelungs Störungen des Gehirns.* (In LEWANDOWKI. *Handbuch der Neurologie*, Band III, S. 13)
29. WEBER. *De quelques altérations du tissu cérébrale ecc.* Nouvelle Iconogr. Salp., 1908, Observation XI.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA
diretto dal prof. A. GASBARRINI.

Sopra una forma non comune di ipofunzione pancreatica nel corso di una calcolosi della cistifellea.

GIUSEPPE GHERARDINI, aiuto.

Non esistono dubbi oggidì circa la frequenza con cui complicanze di tipo pancreatico sogliono accompagnare le lesioni infiammatorie della cistifellea o delle vie biliari. Le statistiche chirurgiche, a partire dalle prime e fondamentali osservazioni chirurgiche, a partire dalle prime e fondamentali osservazioni di Riedel, Kehr, ecc., non lasciano adito ad incertezze, ed accennano con insistenza particolare non solo alla notevole facilità con cui il parenchima pancreatico partecipa a processi che, almeno inizialmente, sono localizzati al di fuori di esso, ma anche alle modalità più frequenti di reazione e al tipo delle lesioni, caratterizzate prevalentemente da modificazioni a tipo sclerotico, con iperplasia e retrazione del tessuto interstiziale di sostegno e con disintegrazione della struttura anatomica del viscere per infiltrazione sclerosa inter- o intra-acinosi e successiva atrofia del parenchima E sebbene la varietà dei criteri diagnostici volta per volta usati (reazione del Cammidge (Robson), esplorazioni laparotomiche dirette — esame istologico dei pezzi prelevati per biopsia (Pratt, Nikoll)) — renda difficile il confronto dei dati statistici esistenti, ed impossibile la espressione numerica di tale simpatia patologica per mezzo di una cifra percentuale univoca, pure sulla realtà della successione o concomitanza morbosa accennata non vi può essere dubbio.

I numeri sotto riportati si riferiscono alla calcolosi delle vie biliari in genere e dimostrano in modo evidente quanto prima si è detto.

FREQUENZA DELLE PANCREATITI NELLA LITIASI BILIARE.

Autori	*Percentuale*
Riedel	2,4 %
Primann	0 %
Mayo Robson	53,04 %
Deaver	47,9 %
Ichmeyr	25 %
Kehr	19 %
Mac Glum	13 %
Körte	3,9 %
W. Mayo	6 %
Walter Saillis	11,7 %

La stessa incostanza di dati si osserva anche in quelle statistiche che sono basate sullo studio del comportamento dei fermenti duodenali. Così da da un massimo di frequenza che si aggira attorno all'80-90 % dei casi (Georges, Morris, Nordmann, Rusanow, Moracchini e Allodi, ecc.) si giunge a cifre minime di 26 % (Iud), 18 % (Chiray e Lebon), ecc.

Analoghe oscillazioni percentuali si incontrano quando, anzichè considerare in blocco le affezioni delle vie biliari in genere, si restringa l'osservazione e si limiti il calcolo ai casi di semplice colecistite calcolosa.

FREQUENZA NELLE COLECISTITI CALCOLOSE.

Mayo Robson	60 %	Mayo Fr.	4 %
Kehr	14 %	Brocq e Miginiac	19 %

In tutte queste forme l'agente patogenetico fondamentale sembra rappresentato dal fattore infettivo, che, per tramite linfatico, si trasmette dalla cistifellea, o comunque dalla regione colpita delle vie biliari, ai gangli ed al sistema linfatico del pancreas, quivi trasportando gli agenti infettivi o tossici di malattia. Si comprende pertanto, in base a questo concetto, come, secondo alcuni (Moracchini e Allodi), la percentuale di frequenza con cui il pancreas partecipa alle malattie delle vie biliari sia assai più alta nelle forme di colecistite in atto, che non nelle forme calcolose vecchie, con fatti infiammatori e infettivi ormai spenti.

Le prime osservazioni del Cappelli circa le connessioni linfatiche esistenti fra pancreas e vie biliari, e le più recenti ed accurate dimostrazioni anatomiche del Bartels non lasciano dubbio alcuno sulla importanza di questa via di trasmissione.

Ad ogni modo, qualunque sia la patogenesi di tali processi di pancreatite cronica secondaria, è certo che la diagnosi di avvenuta lesione pancreatica, dal punto di vista medico, si basa solitamente soltanto sul rilievo di eventuali disturbi funzionali, esprimenti, in misura più o meno evidente, l'avvenuta riduzione ed alterazione del parenchima funzionale ad opera del processo distruttivo ed atrofico che lo ha colpito.

Effettivamente si tratta spesso in questi casi di processi subdoli, ad andamento cronico, e straordinariamente poveri di sintomi propri, nei quali tutt'al più la compartecipazione del pancreas alla malattia inizialmente biliare può sospettarsi in base al dimagrimento sproporzionato alla gravità della primitiva localizzazione, alla comparsa di disordini intestinali, al cambiamento del tipo delle coliche, ecc. In molti casi per altro tutti questi elementi mancano nel modo più completo; ed anche quando essi esistono, riesce sempre difficile pensare al pancreas o per lo meno affermarne la sofferenza senza che qualche elemento di ordine funzionale non risvegli l'attenzione del medico o almeno non ne giustifichi o confermi i dubbi.

Non vi ha dubbio quindi che in questi casi, all'infuori della laparotomia e della biopsia, non sempre sicure, l'elemento funzionale costituisca spesso il primissimo dei sintomi riconoscibili di sofferenza pancreatica.

Ma l'esatta interpretazione dei risultati che per tali vie si possono raggiungere, urta contro due incognite fondamentali, riconducibili da una parte al fatto che solitamente, e parallelamente alla frequente limitazione e mo-

dicità delle lesioni, ed al loro sviluppo lento e cronico, le deficienze di ordine funzionale sono talmente scarse e ridotte da riuscire difficilmente rilevabili; dall'altra al fatto che, di fronte a segni lievi di deficit esocrino, e forse anche endocrino, noi non siamo forse autorizzati ad affermare con sicurezza la esistenza di lesioni organiche tali da giustificare i reperti rilevati.

Per quanto riguarda la prima delle due incognite ricordate, ricerche sistematiche eseguite nell'Istituto di Patologia della R. Università di Bologna sono sembrate atte a dimostrare come, per il rilievo delle piccole insufficienze pancreatiche, abbia particolare importanza il dosaggio dei grassi fecali, soprattutto se eseguito frazionatamente, secondo la tecnica di Zoja, e dopo carico di grassi. Il dosaggio dei fermenti fecali e duodenali, e le altre comuni prove funzionali, non sembrano sufficienti a svelare in questi casi la sofferenza dell'organo, soprattutto per la difficoltà di distinguere le modiche oscillazioni che allora si osservano nei valori ottenuti da quelle, a volte molto ampie, che si hanno anche in condizioni normali.

La seconda incognita si riferisce alla possibilità che disturbi di tipo achilico, o ipochilico, possano dipendere, anche in presenza di concomitanti lesioni colecistiche o coledociche, non da vere e proprie alterazioni anatomiche del pancreas, ma da semplici fenomeni di natura funzionale, collegati forse colla malattia iniziale extraepancreatica attraverso vie indirette e probabilmente riflesse. In questo campo vanno richiamate e nuovamente valorizzate le asserzioni ormai vecchie dello Schmidt, primo a sostenere la possibilità di disturbi di secrezione pancreatica su base esclusivamente funzionale. Secondo questo A. i disordini di tale tipo si limiterebbero unicamente alla attività esocrina, e particolarmente alla secrezione triptica; ma risparmierebbero in modo completo la funzione interna. Osservazioni ed indagini di Brugsch, Grass, V. Noorden, Einhorn, ecc., tenderebbero ad allargare il concetto della achilia pancretica. E vanno ricordati, sempre sotto il punto di vista delle anomalie secretorie su base non organica, i rapporti colla secrezione gastrica, rispondenti alla concezione fisiologica fondamentale del meccanismo ormonico abituale (secretina Starling) attraverso il quale si stimola ed eccita l'attività esocrina dell'organo. D'altra parte esistono altresì anomalie secretorie endocrine, (iperinsulinismo, Pari).

Interessa, dal punto di vista dei meccanismi che presiedono alla genesi di questi disordini funzionali, rilevare come, ad onta del ben accertato fattore ormonico di stimolazione, non sia possibile esimersi dal considerare l'intervento di elementi nervosi nella regolazione della attività secretoria del pancreas. La stimolazione del vago comporterebbe emissione di scarso secreto, ricchissimo di fermenti. Secondo le indagini recenti di Goldstein, l'influenza del sistema nervoso si esplicherebbe non tanto sulla secrezione vera e propria, quanto sulla elaborazione dei principi attivi intracellulari. In questa funzione, anzi, l'azione del sistema nervoso dovrebbe ritenersi preponderante, mentre la stimolazione secretinica, e le altre eventuali azioni ormoniche coesistenti, varrebbero quasi esclusivamente ad eccitare la secrezione, o meglio la emissione dei fermenti precedentemente elaborati sotto l'influenza del sistema nervoso. Si comprende come tale dissociazione nei fattori efficienti della funzione secretoria dell'organo si presti alla interpretazione di eventuali anomalie, la cui base può consistere sia in una insuffi-

ciente stimolazione secretoria ormonica, sia in una scarsa elaborazione di fermenti.

Nella prima categoria dovrebbero entrare quelle forme di achilia od ipochilia che accompagnano ad esempio le malattie dello stomaco con ipo- od anacloridria, forme ammesse da alcuni (Gavrilo e Danicico, Polacco, Gross, ecc.), negate da altri (Okada Saizaburo, Fedeli, Ciminata, Chiray e Lebon, Labbé, Moracchini e Allodi, ecc.); e comunque oggi ancora discusse da molti. Nel secondo gruppo è difficile attualmente racchiudere con sicurezza determinati quadri, o meglio tipi patogenetici, in quanto dal punto di vista clinico e funzionale non ci è dato distinguere con sicurezza le cause di una eventuale anomalia secretoria, nè spesso ci è possibile neppure decidere se essa debba attribuirsi a disordini organici o meno.

Purtuttavia, in questo campo, dal punto di vista teorico, sussistono indubbiamente alcune possibilità, la cui verosimiglianza trova conferma, se non in dati di rilievo diretto, in alcune considerazioni e rilievi eseguiti in via analogica, tenendo conto delle connessioni anatomiche e funzionali che collegano il pancreas agli organi circostanti. A questo punto noi entriamo più direttamente e profondamente nello studio dei rapporti intercorrenti fra malattie delle vie biliari in genere e della cistifellea in particolare, e disordini pancreatici: senza ripetere, bene inteso, quanto ormai è acquisito circa la facilità con cui i processi infiammatori che si impiantano sui dotti biliari, si trasmettono, specie per via linfatica, al tessuto del pancreas.

Noi sappiamo come alla innervazione della cistifellea e delle vie biliari provvedano, analogamente a quanto avviene per tutti gli altri visceri addominali, fibre nervose emananti dai gangli semilunari e dal plesso solare, le quali si distribuiscono variamente ai vari strati costitutivi della parete dei dotti, con modalità che, nei loro più intimi particolari, non ci interessano. Tali fibre adempiono a funzioni motorie, secretorie e vasomotorie svariate. Ma importa rilevare come, a fianco di queste fibre, dette efferenti, altre ne esistano afferenti, che sono deputate precisamente al trasporto centripeto di sensazioni particolari, che, pur esorbitando dalle comuni forme della sensibilità cutanea o profonda, pure servono indubbiamente a trasmettere stimoli di natura particolare, non ancora completamente nota, ma non per questo meno importante. Per queste stimolazioni afferenti i plessi vegetativi addominali rappresentano vere e proprie stazioni reflesse, dalle quali possono ben partire risposte vasomotorie, motorie o secretrici varie a seconda della natura e intensità dello stimolo e del suo punto di partenza o di arrivo. Se si pensa che i gangli semilunari ed il plesso solare, stazione di arrivo ultima di tutte le stimolazioni addominali, intervengono probabilmente, attraverso meccanismo indiretto vasomotorio e forse anche direttamente, nella attività secretiva di tutte le varie porzioni del tubo digerente, riesce facile spiegarsi, attraverso il meccanismo accennato, molte anomalie digestive che, appunto come accade di tutti i fenomeni di natura funzionale riflessa, si caratterizzano per la loro instabilità, e per le ampie oscillazioni in più e in meno che esse offrono. Ora in effetto, per ritornare all'argomento che ci interessa, noi dobbiamo ricordare come le anomalie digestive riflesse accompagnino molto frequentemente le malattie della cistifellea, e specie la calcolosi. Le ipercloridrie e le ipocloridrie gastriche sono in questi casi all'ordine del giorno, ed appaiono difficilmente spiegabili all'infuori dei sopra invocati

meccanismi riflessi. Per limitarci più strettamente al nostro campo conviene ricordare appunto che dai plessi solari partono fibre che influiscono certamente sulla attività secretoria del pancreas. La stimolazione del vago comporta secrezione momentanea e transitoria di modiche quantità di succo pancreatico, estremamente ricco in fermenti. La stimolazione del simpatico invece sembra fornita di effetto paralizzante. D'altra parte noi sappiamo come l'influenza del sistema nervoso sembri esplicarsi, in misura preponderante (Goldstein), sulla fase preparatoria della secrezione, consistente nella elaborazione intracellulare vera e propria dei fermenti. Si comprende come, in rapporto alla maggiore o minore intensità e completezza di questa fase preparatoria, l'influenza di stimoli secretori, anche se adeguati, possa essere più o meno insufficiente, e possa condurre a secrezione di quantità a volte scarse, o singolarmente povere di princìpi attivi, di succo pancreatico.

Se tale meccanismo si avveri realmente non è facile dire con sicurezza. La indagine sperimentale e fisiologica non possono rispondere al quesito, in quanto esse non sono in grado di provocare artificialmente stimolazioni persistenti di determinati tramiti nervosi, partenti da centri riflessogeni più o meno lontani, ed irradiantisi nelle più svariate direzioni. Solo alla clinica pertanto rimane la possibilità di intravvedere i possibili legami di causa ed effetto che associano fra di loro i diversi aspetti di una sindrome complessa, e di definire eventuali successioni morbose, la cui riproduzione è impossibile all'esperimento. Conviene dire appunto a questo proposito che è all'osservazione di un caso clinico singolare per il suo comportamento e per le sue manifestazioni, che risale il dubbio, espresso in queste righe, di una possibile e verosimile azione inibente, esercitata sulla funzione pancreatica, per tramite nervoso, da parte di organi circostanti ammalati.

*
* *

Il caso clinico che io riporto capitò alla nostra osservazione durante l'anno 1930-31, nell'Istituto di Patologia Medica della R. Università di Bologna.

Trattavasi di soggetto dell'età di 48 anni, che non presentava tare famigliari degne di rilievo, e che offriva solamente di interessante, nel suo passato morboso, l'episodio di una forma di ittero, probabilmente così detto catarrale, durata circa una settimana, e scomparsa senza reliquati.

Del resto, se si eccettui qualche altro piccolo disturbo del tutto insignificante, egli continuò a vivere in completo benessere fino a circa 3 mesi prima del suo ricovero in clinica (26 gennaio 1931), essendo anzi, per costituzione corporea, e per abitudini di vita, inclinato all'eccessivo ingrassamento.

All'epoca detta, e precisamente nel settembre del 1930, compaiono segni di stanchezza generale ed inappetenza. Nell'ottobre dello stesso anno, una notte, avverte profonda dolenzia epigastrica che persiste in modo continuo per circa 4 ore, senza accompagnarsi a vomito. In questa epoca compare leggera stitichezza. Nel novembre si ripete, cogli stessi caratteri, un analogo attacco doloroso con propagazione del dolore alla regione ipocondriaca destra, ma con diffusione a tutto l'ambito intestinale, e continui borborigmi. Permane la stitichezza. Nel dicembre, forse in seguito ad una cura a base di pillole purgative, l'alvo si fa invece stabilmente diarroico, i dolori lungo il colon aumentano, le scariche si fanno abbondanti, di colore giallastro, molto fetide, mucose, non sanguigne. Alla fine dello stesso mese le urine, esaminate per la prima volta sotto questo punto di vista, mostrano presenza di zucchero (16-17 per mille). Successivamente tale glicosuria, sotto l'effetto della dieta, scompare.

TABELLA N. I.

Data	Feci nelle 24 h.	N. totale	N. %	G. totale	G. % feci secche	Gr. N.	A. G.	Sap.	Indice di Zoja	Fermenti fecali			Fermenti nel sangue			Diastasi nelle urine	Sondaggi duodenali				Prova di
										Diastasi	Lipasi	Tripsina	Diastasi	Lipasi Chinino	Lipasi Atoxil		Diastasi	Lipasi	Tripsina	Erepsina	
28-I	580	2.036	4.06	23.517	46.87	23.152	72.048	4.8	19.8	123 71.540						64 (50.560)					
2-II													24			48 (38.400)					
11-II													16			32 (60.800)	9.2 % (4096) 9 (3800)	32.8 31.4	50		Katsch
9-II	200										1.37 (274)										
14-II	330	2.154	4.76	11.857	26.20	39.549	47.473	12.977	6.7												

Non compare mai febbre, ma in tutto il decorso della malattia la riduzione dell'appetito è notevole ed il dimagrimento cospicuo (15 kg. in circa 3 mesi).

Le infezioni veneree di qualunque tipo sono negate dall'infermo, e risultano effettivamente assenti alle opportune indagini.

Nel periodo di degenza in Istituto, che va dal 26-1-1931 al 16-2-1931 le condizioni migliorarono. L'alvo, da diarroico, tende a farsi alquanto stitico, le urine non mostrano mai tracce di zucchero.

Obbiettivamente non si riesce a constatare null'altro all'infuori di una modica dolorabilità lungo il colon, e di un indistinto senso di resistenza in corrispondenza della zona coledocico-pancreatica. Nulla sulla regione cistica, nulla in altre sedi.

Nelle urine semplici tracce di zucchero dopo la prova di carico, nelle feci aspetto prima diarroico e colitico, poi pressochè normale, tranne, in via transitoria, la presenza di quantità notevole di materiali grassi macroscopicamente riconoscibili.

Durante i giorni 5-6-7 l'infermo viene sottoposto ad accurata indagine radiologica, la quale vale a porre in evidenza la presenza di un grosso calcolo nella cistifellea, e non altro. Wassermann negativa, sangue normale.

Interessa esporre con qualche dettaglio i risultati delle indagini eseguite onde procedere ad una esatta valutazione della efficienza pancreatica: poichè su tali indagini è imperniato l'interesse del caso, e perchè ad esse va ricondotto il merito di avere svelato anomalie, che, almeno in primo tempo, valsero a giustificare il concetto diagnostico di pancreatite reattiva secondaria a malattia delle vie biliari, e a consigliare un rapido intervento chirurgico.

L'infermo venne studiato dal punto di vista umorale e digestivo, con molteplici ricerche, delle quali trascrivo qui brevemente i risultati.

I dati più importanti si ottennero, sotto questo punto di vista, dall'esame del materiale fecale, osservato sia dal punto di vista morfologico che da quello chimico, in rapporto al suo contenuto in azoto e grassi. Trascrivo riassumendo le cifre relative, riferentisi al periodo pre-operatorio, aggiungendo anche i dati inerenti al comportamento dei fermenti nel sangue, nelle urine, nelle feci e nel succo duodenale.

Se si eccettuino i risultati desunti dalla indagine di Zoja, accennanti in modo netto ad una insufficienza pancreatica, oscillante però nella sua entità, gli altri elementi parlano unicamente per una bassa potenzialità funzionale dell'organo, desumibile dai valori racchiusi nei limiti inferiori della norma, ma non al disotto di essa (Tab. N. I).

Operato il 28 febbraio 1931, viene praticata al paziente una colecistectomia per calcolosi della vescichetta. Durante l'intervento l'esplorazione digitale del pancreas eseguita attraverso la ferita laparotomica, permette di constatare la esistenza di un modico indurimento. La cistifellea estratta però non presenta segno alcuno di infiammazione, nè aderenze che la fissino agli organi circostanti. Il calcolo estratto è unico, di tipo misto, non esistono segni di infiammazione gangliare.

Questa assenza completa di manifestazioni infiammatorie di qualunque tipo non manca di attirare l'attenzione per la sua singolarità. In un processo morboso nel quale la propagazione linfatica dei fenomeni d'infiammazione e d'infezione sembra costituire l'essenza del morbo, era difficile lo spiegarsi l'assenza di ogni segno reattivo a carico della cistifellea o degli organi circostanti, quando invece la indagine funzionale denunciava in modo sicuro la esistenza di segni di insufficienza pancreatica, il cui sviluppo non poteva disgiungersi dalla calcolosi colecistica coesistente.

Onde meglio chiarire la genesi di questi fatti, e allo scopo di aggiungere altri e più sicuri elementi a quelli ottenuti dal semplice esame macroscopico degli organi, vennero eseguiti esami istologici in serie della cistifellea estratta, allestendo preparati con porzioni varie dell'organo prelevate a livello del colletto come del fondo. Il *cliché* riportato mostra analogamente agli altri preparati eseguiti, la completa assenza, anche dal punto di vista microscopico, di lesioni istopatologiche di tipo infiammatorio (v. fig.).

Tenuto conto che la sintomatologia dell'infermo non parlava in modo alcuno per fatti pregressi di colecistite, e che il criterio di un indurimento palpatorio del pancreas non costituiva elemento sufficiente per ammettere la presenza di lesioni di tipo infiammatorio sclerotico, parve giustificato il seguire, dal punto di vista funzionale, il comportamento della secrezione pancreatica nella fase post-operatoria, nella presunzione logica e verosimile che una eventuale insufficienza o comunque diminuzione funzionale, stabilitasi sulla base di un processo pancreatitico cronico a lenta evoluzione, difficilmente avrebbe potuto mostrare oscillazioni tali da giustificare il concetto di una regressione anatomica e di una restituzione funzionale nel breve lasso di tempo passato fra l'operazione e il secondo periodo di indagine funzionale. Mentre dunque appariva probabile e verosimile attendersi che i reperti ottenuti dalla nuova serie di indagine funzionale non facessero che ricalcare e ripetere quelli precedentemente osservati, si notarono invece nette ed evidenti differenze, che già una diecina di giorni solamente dopo l'intervento parvero accennare ad una evidente ripresa nella funzione, soprattutto esocrina, dell'organo sofferente.

E sebbene, da ricerche comparative eseguite in serie nel nostro Istituto, noi dobbiamo dedurre che tutti i mezzi di studio della funzione pancreatica non sembrano sufficienti a fornire un criterio assoluto sul grado della anomalia esistente in ogni singolo caso, quando questa sia di modica entità, pure mi sembra sufficiente, anche senza bisogno di entrare in valutazioni quantitative, il rilievo del comportamento reciproco dei valori prima e dopo l'intervento per permettere l'asserzione di un notevole miglioramento nelle condizioni funzionali dell'organo. La tabella riportata documenta assai chiaramente questo comportamento (Tab. N. II).

Un confronto dei dati riportati con quelli della precedente tabella dà facilmente una idea della rapidità ed entità del miglioramento funzionale dell'organo. E poichè è impossibile prescindere in modo completo dal fattore rapidità, non si può a meno nel tempo stesso di collegare tale elemento col rilievo già fatto della assenza completa di manifestazioni istopatologiche di flogosi a carico della cistifellea. Il concetto di lesione organica infatti,

TABELLA N. II.

Numero	Nome	Diagnosi	Data	Feci nelle 24 h.	Fermenti nelle feci			Fermenti nel sangue				Diastasi nelle urine	Grassi % di feci secche	Indice di Zoia	Sondaggio duodenale				
					Diastasi	Lipasi	Tripsina	Diastasi	Lipasi: Atoxil	Lipasi: Chinino	Tripsina				Diastasi	Lipasi	Tripsina	Erepsina	Prova di
1	M. Umberto .	Calcolosi vescicolare con insuff. pancreatica secondaria.	28-IV	580	123 71.540							64 50.560	46.34	19.8	—				
	dieta nefritica		2-II					24	—	—	11.2 %	48 38.400							
	» »		11-II					16	—	—	2.5 %	32 60.800			9.2 % 4096 9 % 3800	32.8 31.4	50		Katsch
	» »		9-II	200		1.37 (274)	5												
	» mista .		14-II	330									26.20	6.7					
	» nefritica	Dopo l'operazione . .	10-III	370		3.20 1184	200 74.000	31		—	2.1 %	32 17.280	20.9	6.46					
	» mista .		17-III	380				48	—	—	8.2 %	32	34.2	2.8	14.000 6.000	39.82 30.93	75 150	2.52 3.39	Katsch
	» » .		23-III									24 20.400							
	» » .		14-IV	433		6 2598	200 86.200												
			7-IV	819	32 26.208							32 46.300							
			16-IV	700		4.12 2884	400 280.000												

stabilitasi su base infiammatoria cronica, non sembra logicamente adattarsi al rilievo di una così pronta restituzione funzionale, e alla mancanza di segni riconoscibili a livello delle abituali vie di propagazione del processo. Se pertanto noi, in base a questi elementi, consideriamo le anomalie secretorie osservate nel nostro infermo più come espressione di influenze funzionali, che non come indice di mutate condizioni anatomiche, non possiamo esimerci dalla necessità di ammettere che il tramite per il quale tali influenze funzionali si esplicano sia rappresentato dal sistema nervoso, attraverso il quale potrebbero diffondersi stimoli inibitori atti ad agire, per meccanismi cellulari veri e propri, o vascolari, sulla attività secretoria dei singoli organi o parenchimi. Nel caso particolare, dalla cistifellea calcolosa, centro riflessogeno patologico, sembrerebbero partire stimoli che, analogamente a quanto si è già detto avvenire per lo stomaco, potrebbero condurre ad alterazioni funzionali di organi circostanti. Si comprende come sotto questo punto di vista riacquisti vigore ed attualità il concetto già difeso dallo Schmidt, della esistenza, in certi soggetti di disturbi achilici clinicamente constatabili. Achilia, tuttavia, da ricondursi in questi casi, non tanto a disordini primitivi, o a manifestazioni parziali di malattie generali, bensì a influenze reflesse esplicantisi per tramite nervoso.

RIASSUNTO.

L'A. valendosi della osservazione di un caso clinico di insufficienza pancreatica associata a calcolosi colecistica, in base alla rapidissima scomparsa dei sintomi di ipochilia dopo colecistectomia, e alla mancanza, controllata istologicamente, di segni infiammatori a livello delle pareti della colecisti, avanza l'ipotesi di possibili disturbi achilici su base funzionale, riconducibili a fatti di inibizione a punto di partenza cistico e a diffusione riflessa, per tramite nervoso.

BIBLIOGRAFIA.

Brocq e Miginiac. XXXIX Congresso francese di Chirurgia, ottobre 1930 (con bibliografia).
Brugsch-Grass-v. Noorden-Einhorn, ecc. Citati da Horsters.
Ciminata. Archivio Italiano di Chirurgia, vol. XV, fasc. I, gennaio 1926.
Clementi. *Annali di fisiologia*, p. 279, 1925.
Deaver. The Journal of Americ. Med. Assoc., t. LVIII, n. 1, 1911, e t. LVIII, n. 20, 16 novembre 1912.
Fedeli. Arch. It. di Chir., vol. XVI, fasc. III, p. 324.
Gasbarrini-Gherardini. XXXVII Congresso della Soc. di Medicina interna (con bibliografia completa).
Gavrili e Danicico. Arch. Mal. app. dig., n. 5, 1929.
Goldstein. Arch. f. Verdanungskr., vol. 40, 1-2, 1927.
Gubergritz. Münch. Med. Woch.
Horsters. *Pankreatitis*, in Brughsch e Kraus. V. Erganzungsband. Urban e Schwarzenberg, Berlin, 130, p. 133.
Mayo-Robson. Berliner klin. Woch., febbr. 1908.
Moracchini e Allodi. Arch. per le Scienze Mediche, vol. LII, n. 10 e n. 34, 1928.
Okada Saizaburo. Arch. of int. med., p. 413, 1929.
Pari. Rendiconti della Società Medica Chirurgica, Padova, 1925.
Polacco e Midana. Riv. Crit. Clin. Med., p. 356, 1929.
Riedel. Berlin. Klin. Woch., 1896.
Id. Münch. Med. Woch., 1911.
Schmidt. Deut. Med. Woch., n. 24, 1914.

IV.

OSPEDALE « M. BUFALINI » DI CESENA (FORLÌ).
SEZIONE MEDICA diretta dal Prof. E. MONDOLFO.

Sopra un caso di morva umana a decorso acuto.

Prof. EMANUELE MONDOLFO, primario - Dott. AGOSTINO MORETTI, aiuto.

Il caso di infezione morvosa, che qui riferiamo, ci sembra degno di particolare rilievo, sia per la rarità di simili osservazioni nella specie umana, sia per alcune particolarità non comuni verificatesi nel decorso della malattia.

Eccone, brevemente riassunta, la storia clinica:

Z... Italina, di anni 41, di Borello. Entra in ospedale l'11 marzo 1932. L'ammalata non ha precedenti morbosi ereditari importanti, nè personali, se si eccettui la febbre tifoide sofferta all'età di 12 anni. Maritatasi a 22 anni ad un uomo sano, ebbe sei gravidanze di cui tre abortive al 3° mese circa; tre figli sono viventi e sani.

La malattia attuale si iniziò 15 giorni or sono, senza disturbi prodromici degni di nota, con rialzo termico improvviso preceduto da brivido. In seguito la temperatura si mantenne alta e continua, con lievi remissioni mattutine (39,5-40°). Nessun fatto particolare ha richiamato l'attenzione del medico curante mentre la paziente trovavasi nel proprio domicilio, se si eccettuino il tumore di milza comparso verso la fine della prima settimana e la cefalea accusata dall'inferma fino dall'inizio della malattia.

Al momento dell'ingresso in Reparto notiamo: condizioni generali piuttosto gravi; temperatura 39,5, polso frequente (120) e poco valido, respiro 32. Il sensorio è leggermente ottuso, il volto arrossato. Confermiamo la presenza di un notevole tumore di milza (questa scende per circa due dita trasverse sotto l'arco costale) di consistenza molle-elastica. L'esame fisico degli altri organi ed apparati è negativo.

La sera dello stesso giorno le condizioni dell'inferma si fanno più gravi: la temperatura sale a 40,1 e poi a 40,3; insorge delirio; il polso aumenta di frequenza. In seconda giornata di degenza notiamo agli arti inferiori la comparsa di noduli di color rosso-vinoso, del diametro di 2-3 cm. Tali noduli appaiono assai rilevati sul piano circostante e dolenti.

Il giorno dopo (3° di degenza) tutta la superficie cutanea è cosparsa di tali formazioni nodulari. Alcune di esse, quelle insorte più precocemente, si sono trasformate in pustole ripiene di pus giallastro; altre, più recenti, presentano al centro una piccola zona gialla, puntiforme, inizio della colliquazione purulenta.

Il volto dell'ammalata è tumefatto; in corrispondenza della radice del naso è comparsa una grossa papula circondata da un alone rossastro erisipelatoso che si protende a sinistra fino ad occupare tutta la palpebra superiore.

Al mattino del 4° giorno (19° di malattia) troviamo l'ammalata in condizioni preagòniche; stato subcosciente, polso frequentissimo, filiforme, respiro stertoroso. Dalle narici scola un liquido giallastro, filante; tutta la cute è cosparsa di pustole, molte delle quali già ulcerate e vuote del loro contenuto, con fondo giallastro, lardaceo.

Il decesso avviene nel pomeriggio dello stesso giorno.

Di fronte ad una forma infettiva a carattere setticemico, istituimmo anzitutto le ricerche essenziali dirette ad individuare l'agente etiologico della malattia: tali indagini furono da noi iniziate il giorno stesso dell'ingresso dell'ammalata in ospedale. La prova di Widal per il gruppo tifo e paratifi diede un'accenno di agglutinazione per il tifo alla diluizione 1:50; ma a tale reperto non potevasi attribuire valore diagnostico, considerando che l'ammalata, sia pure parecchi anni innanzi, aveva contratto la febbre tifoide.

Negative risultarono le prove di agglutinazione per il micrococco di Bruce e per il bacillo di Bang. L'emocultura in brodo e in agar si manteneva ancora sterile dopo 48 ore. Si manifestavano frattanto le formazioni cutanee già descritte; e, nel terzo giorno di degenza (18° di malattia), allorquando queste mostrarono la tendenza a diffondersi a tutta la superficie cutanea, balenò in noi il sospetto di una infezione morvosa. Senonchè tale ipotesi diagnostica non trovava ancora fondamento nè sulle notizie anamnestiche (mancava qualsiasi notizia circa un possibile contagio) nè sui risultati forniti dall'emocultura, la quale mantenevasi sterile. D'altra parte la comparsa dell'arrossamento del naso in forma erisipelatosa e lo scolo purulento dalle narici convalidavano vieppiù il nostro sospetto diagnostico.

Ritentammo allora la prova culturale mediante il pus ricavato dalle pustole; e dopo appena 18 ore, ottenemmo in cultura pura lo sviluppo di un bacillo tozzo, gram-negativo, a colorazione bipolare. Lo stesso reperto ci forniva contemporaneamente l'emocultura (brodo) rimasta fino allora sterile.

Avvenuto il decesso dell'inferma, denunciammo il caso all'Ufficio Municipale d'Igiene, riservandoci di dare un giudizio definitivo a ricerche ultimate, e, al tempo stesso, sollecitammo un'inchiesta nell'ambiente frequentato dall'ammalata, allo scopo di rintracciare qualche indizio sulla possibilità di un contagio pel tramite di animali affetti da morva.

FIG. I. — Cavia maschio dopo 4 giorni dall'iniezione endoperitoneale di 1 cmc. di sospensione batterica: fenomeno di Strauss (vaginalite essudativa specifica).

La prova biologica ottenuta mediante inoculazione di sospensione batterica in cavie maschi e le ricerche su di queste eseguite confermarono definitivamente la diagnosi.

Dopo 48 ore dall'iniezione endoperitoneale della sospensione batterica si iniziò la caratteristica tumefazione dei testicoli (vaginalite essudativa specifica: fenomeno di Strauss). Questi raggiunsero nei giorni seguenti proporzioni considerevoli (v. fig. 1); la morte

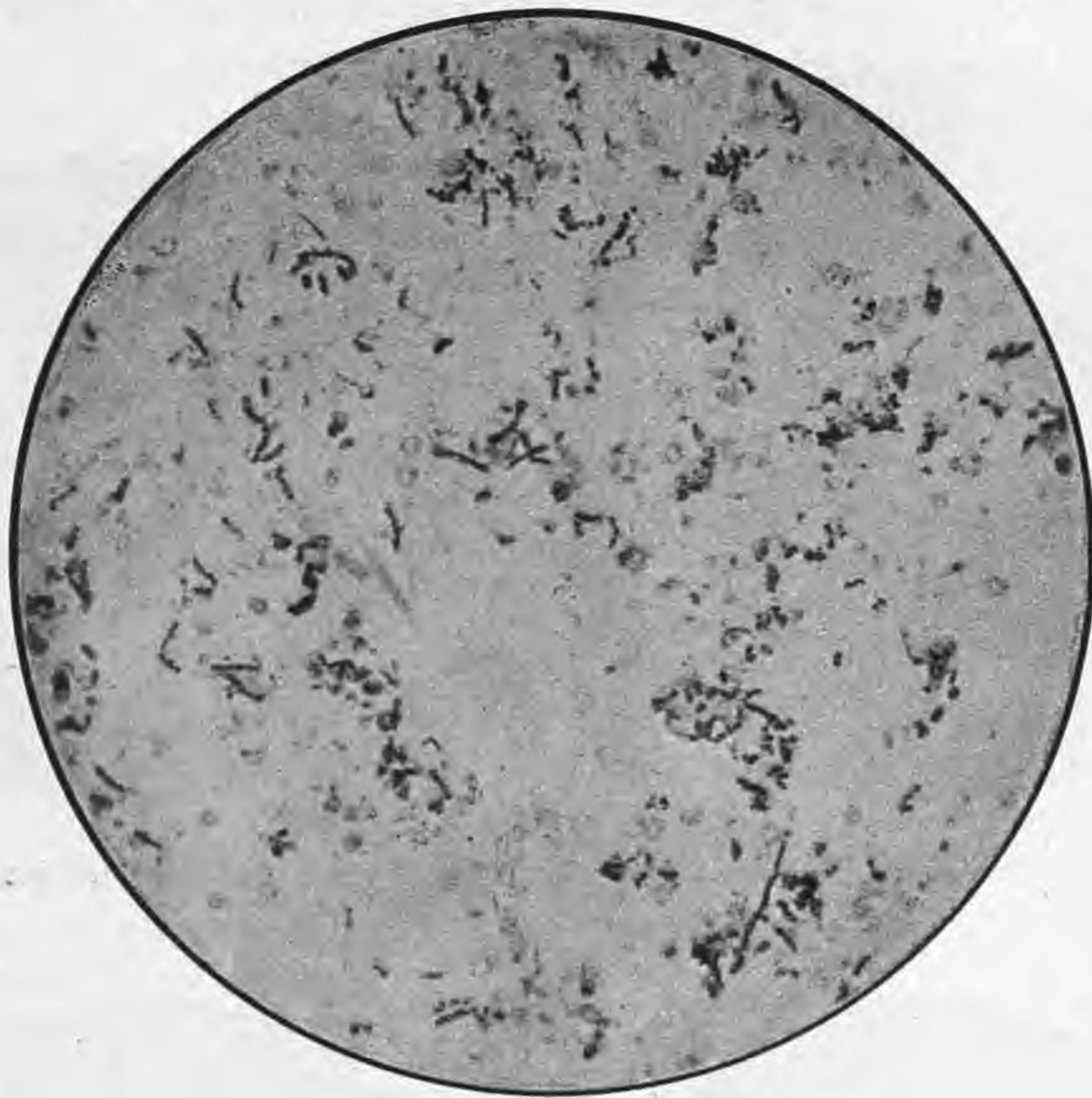



FIG. 2. — *B. mallei*, in cultura pura.

degli animali avvenne in 6ª-8ª giornata. Le cavie inoculate, sempre per via endoperitonale, con 1 cmc. di brodo-cultura, si comportarono allo stesso modo; la morte però avvenne soltanto in 10ª-12ª giornata.

FIG. 3-4. — *B. mallei*, nel tessuto splenico.

All'autopsia notammo nel cavo peritoneale la presenza di scarso liquido siero-fibrinoso; le ghiandole retroperitoneali si presentavano ingrossate e trasformate in noduli ri-

pieni di pus. Nessuna lesione, apprezzabile macroscopicamente, degli organi addominali e toracici. I testicoli, della grandezza di una noce, contenevano pus denso, cremoso.

La ricerca del bacillo morvoso eseguita sia mediante la semina in terreno adatto (agar glicerinato, patata) di succo splenico, di pus del testicolo e delle ghiandole caseifi-

FIG. 5-6. — *B. mallei*, nell'essudato della vaginale del testicolo.

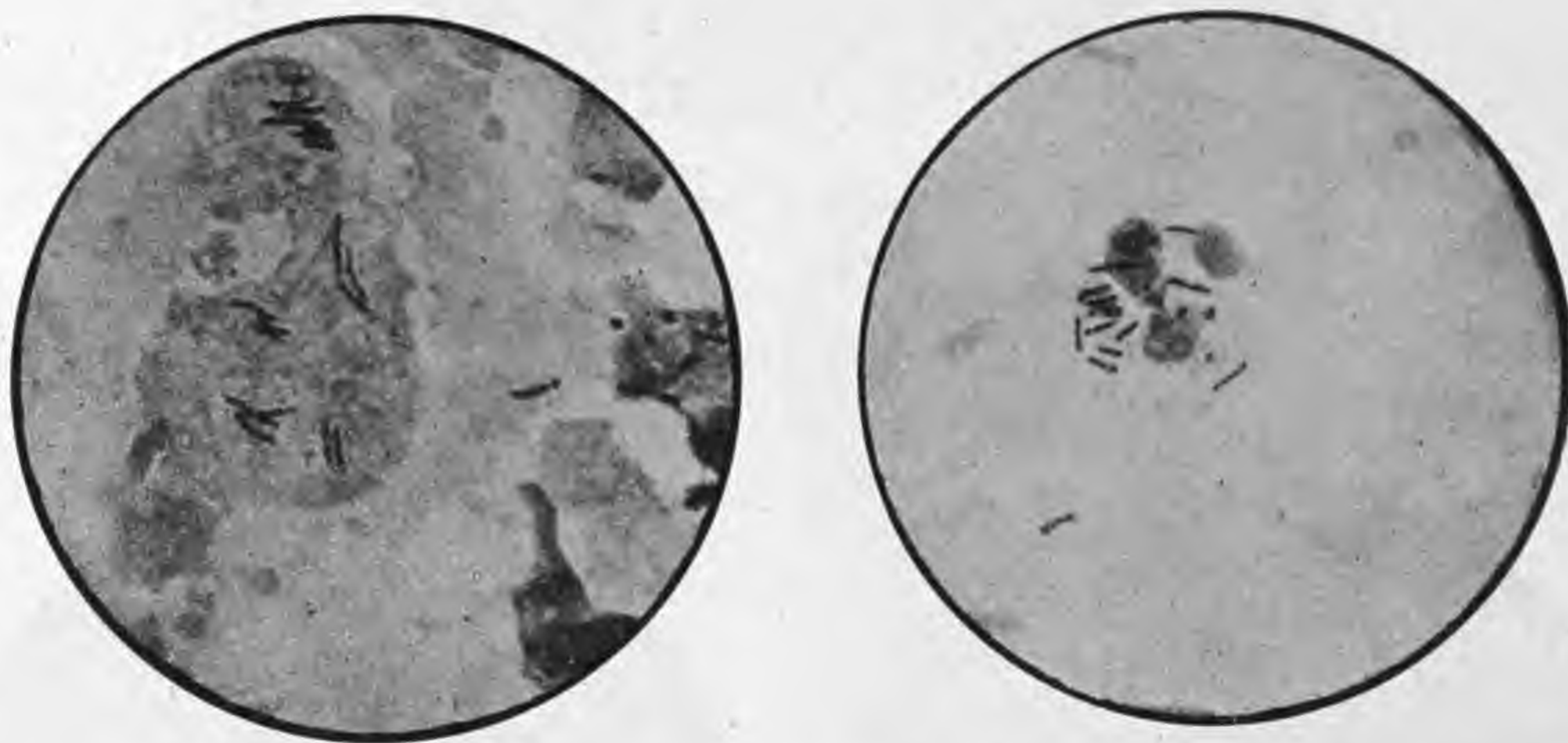



FIG. 7-8. — *B. mallei*, nel pus di ghiandola retroperitoneale caseificata.

cate, sia su striscio ottenuto collo stesso materiale, diede esito positivo (v. le annesse microfotografie)

Veniva per tal modo pienamente confermata la diagnosi di infezione morvosa.

Come è noto, la morva è malattia raramente trasmissibile all'uomo. Le prime osservazioni medico-militari, ad opera di Schilling, Elliotson, ecc., risalgono al 1837; Robin, in una memoria pubblicata nel 1906, raccoglie dalla letteratura 1500 osservazioni di morva umana.

La trasmissione dal cavallo (animale di preferenza colpito da questa affezione) all'uomo avviene attraverso lesioni della pelle o delle mucose; più raramente per via inalatoria. Il materiale infettante è costituito dallo scolo nasale, dal secreto delle ulceri, e, secondo alcuni (Stazzi), anche dalla saliva.

I casi di morva umana si riferiscono pressochè esclusivamente a coloro che, per essere adibiti alla cura ed alla custodia dei cavalli (stallieri, veterinari, ecc.), si trovano in special modo esposti al contagio.

La malattia può avere decorso acuto o cronico.

Nel primo caso la sintomatologia è grave; oscura ed incerta la diagnosi fino a quando ai fenomeni setticemici generali non si associno le lesioni cutanee (noduli ed ulceri). In assenza di queste, solo i dati anamnestici possono indirizzare alla ricerca dell'agente etiologico.

L'esito, nelle forme acute, è quasi sempre mortale in un periodo variabile da 3-4 giorni ad un mese e qualunque terapia è inefficace (metalli colloidali, proteinoterapia, iodio, olio di trementina per iniezioni intramuscolari ed endovenose, ecc.).

Nella forma cronica sono le molteplici lesioni cutanee, le suppurazioni, il deperimento lento e progressivo che orientano verso la diagnosi.

In questi casi il decorso è talora estremamente lungo (fino a 3-4 anni) e la prognosi relativamente più benigna. La guarigione, rarissima, lascia cicatrici permanenti, esiti degli interventi chirurgici eseguiti allo scopo di svuotare le raccolte purulente. È celebre nella letteratura il caso del veterinario inglese Gaiger il quale, ammalatosi di morva in India nel 1912, fu sottoposto a ben 82 interventi chirurgici, tra i quali l'amputazione di un braccio. Soltanto cinque anni dopo, e cioè alla fine del 1916, dopo inenarrabili sofferenze, potè ritenersi guarito.

Fortunatamente la malattia, nella specie umana, ha poca tendenza a diffondersi. Sono rare le osservazioni di contagio in più membri della stessa famiglia. Ricordiamo a questo proposito una recente osservazione riferita dal dott. Alessandro Toscani, ufficiale sanitario del Comune di Mariano Comense (1927). Trattavasi di due casi nella stessa famiglia, padre e figlio. L'infezione esordì nel primo di questi ammalati (un commerciante di stoffe che si spostava da un paese all'altro per mezzo di veicoli trainati da cavalli) con malessere generale, cefalea, dolori articolari, corizza e febbre. Il medico consultato pose dapprima la diagnosi di infezione influenzale e successivamente di reumatismo.

Le condizioni del malato rapidamente peggiorarono; comparve sulla gamba sinistra una tumefazione rossa, come un uovo di gallina, pastosa, dolente. Diagnosi ultima: setticemia con probabile ingresso del germe dal naso, dove era stata notata una crosta di color rossastro. La morte avvenne in 18ª giornata di malattia. Contemporaneamente ammalò il figlio, di 25 anni; anch'esso presentò dopo qualche tempo (9° giorno di malattia) chiazze arrossate e dolenti alla gamba destra e al gomito dello stesso lato. Morte in 12ª giornata. Furono allora visitati i cavalli appartenenti alla famiglia e fu riscontrato che questi presentavano da lungo tempo scolo nasale, tumefazione ghiandolare e deperimento organico.

La morva acquista caratteri di gravità estrema qualora venga contratta durante ricerche di laboratorio.

I casi numerosi citati dalla letteratura danno a questa forma morbosa la prerogativa di un tragico primato: quello del maggior numero di decessi verificatisi nei ricercatori. Non v'è infatti infezione più insidiosa di questa nel contagiare, sebbene per essa di solito si prendano le maggiori precauzioni.

Per debito di riconoscenza e per doveroso tributo di omaggio ricordiamo i nomi di alcuni tra i ricercatori che pagarono con la vita il loro amore per la indagine scientifica.

*
* *

Tra gli stranieri citiamo Hofmann von Vellenhonf, assistente nell'Istituto d'Igiene a Vienna; Kalning, al quale si debbono i primi studi sulla malleina; Ullrecht e Darnek, assistente a Brno. Nel fare l'autopsia di quest'ultimo un assistente si infettò a sua volta, e morì.

Ricordiamo ancora Angelo Knor di Monaco, infettatosi mentre in Laboratorio tentava di attenuare i B. mallei (1900). Era allievo di Koch e aveva collaborato con Behring alla preparazione del siero antidifterico.

Eguale sorte toccò in Francia al dott. Mamon (1895), nipote di Roux, direttore dell'Istituto Pasteur e al russo Protopopoff (1898).

È nota la tragica vicenda, conosciuta sotto il nome di catastrofe di Praga (1910), che costò la vita a due valorosi ricercatori.

Ecco in breve i fatti: il dott. Franz Luksch dell'Università, avendo verificato un guasto nella sua centrifuga e non potendosene servire, porta al dott. Arnoscht dell'Ufficio di Analisi una cultura di morva trattata con acido fenico. Durante la centrifugazione la provetta si spezza e il virus si sparge nell'ambiente. Luksch, Arnoscht e due assistenti ammalano. Arnoscht e un assistente muoiono in breve tempo.

Tra gli italiani annoveriamo Pompeo Gotti (1860) direttore dalla Clinica Veterinaria di Bologna, Francesco Velluti di Padova (1892), compagno nello studio della morva del prof. Bonome, e Luigi Villa, primo assistente nell'Istituto Sieroterapico Milanese e padre del prof. Luigi Villa, ora aiuto presso la R. Clinica Medica di Pavia e incaricato dell'insegnamento della Patologia Medica in quella Università. Il Villa contrasse la morva pungendosi a un dito mentre iniettava una cavia, e morì in 20 giorni.

Nel 1899, a Torino, il dott. Bosso si infetta spezzando una provetta contenente una sospensione di germi. Da ultimo, come caso più recente, ricordiamo quello del prof. Luigi Sani, egli pure della Clinica Veterinaria di Bologna, e valoroso collaboratore del prof. Lanfranchi, titolare di quella Cattedra (1).

Sono note le caratteristiche morfologiche e culturali del bacillo morvoso. Ricorderemo solo ch'esso presenta un notevole polimorfismo nelle culture vecchie o in quelle ottenute con trapianti successivi. La forma originale a bastoncino curvo, con estremità più intensamente colorate, si modifica dando luogo ad elementi simili a cocchi, poco colorabili, a filamenti ricurvi o a bastoncino segmentato per la presenza di vacuoli in numero variabile (fino a 4-5). Sotto quest'ultimo aspetto si presenta il germe all'esame del materiale patologico: somiglia allora ad una catenella di cocchi di 4 o 5 elementi,

(1) Dobbiamo alla cortesia del chiarissimo prof. Lanfranchi, che sentitamente ringraziamo, queste notizie sui ricercatori deceduti per infezione morvosa, tratte in gran parte dal numero unico della « Nuova Veterinaria » comparso nel 1930 e dedicato alla memoria di Luigi Sani.

come rilevasi chiaramente dalle annesse microfotografie. È caratteristica la cultura su patata, ove si forma una patina color miele, che invecchiando diviene color cioccolato.

*
* *

Il caso da noi riferito si presta ad alcuni particolari rilievi.

Il primo luogo è da considerare che la infezione morvosa nel sesso femminile è evenienza eccezionale; secondo Böllinger, anzi, le donne non figurano quasi affatto nelle statistiche di questa malattia (1 caso su 120).

Circa il modo con cui la trasmissione del contagio avvenne nel nostro caso, ecco come il sospetto da noi avanzato di un contagio da animale morvoso venne confermato pienamente dalle ricerche eseguite dall'Ufficio Municipale d'Igiene. Queste assodarono che il marito della nostra ammalata, di professione vetturale, era possessore di un cavallo, il quale da qualche tempo presentava fenomeni morbosi ad andamento cronico e di natura non ben definita. La moglie, data l'assenza quasi continua del marito per ragioni di mestiere, era incaricata della pulizia e del mantenimento dell'animale. Esperite le necessarie indagini, questo risultò affetto da morva cronica e fu abbattuto.

È ragionevole ammettere che la nostra paziente si sia contagiata mediante ingestione di alimenti da essa stessa imbrattati di materiale infetto (secreto nasale, pus) e con grande probabilità nel momento stesso in cui ella attendeva alla pulizia del cavallo. Si sa che le nostre popolazioni povere consumano spesso il loro pasto frugale, costituito in gran parte di pane, senza abbandonare il lavoro, approfittando di brevi soste.

È però da notare che, se è più facile il contagio per via digerente o aerea (Gerlach e Mordstrom), la malattia è per alcuni egualmente trasmissibile attraverso la cute, anche se integra.

Nella nostra inferma, nella quale al momento dell'ingresso non furono riscontrate lesioni cutanee di alcun genere, l'ipotesi di un simile modo di infezione devesi tener presente, sebbene come dicevamo, appaia più logico, per ragioni intuitive, ammettere che il contagio sia avvenuto per via digerente.

È poi degno di nota il fatto che nel nostro caso le lesioni cutanee insorsero in periodo avanzatissimo (16ª giornata di malattia), quando già le condizioni dell'ammalata avevano assunto carattere di tal gravità da far prevedere l'imminenza dell'esito letale. Or è noto che le manifestazioni cutanee della morva, segno diagnostico di fondamentale importanza, insorgono di regola verso il 6° giorno di malattia. Nella nostra paziente adunque, nella quale mancò la precoce comparsa delle caratteristiche lesioni cutanee ed ogni altra utile notizia anamnestica fece difetto, non potemmo in primo tempo se non formulare la diagnosi generica di forma setticemica.

Nel caso riferito dal dott. Toscani e da noi sopra ricordato si verificò lo stesso fenomeno, veramente eccezionale, della tardiva comparsa delle manifestazioni cutanee. E la somiglianza tra le due osservazioni appare ancor più singolare, ove si consideri che la morte nei due casi, avvenne pressochè nello stesso giorno di malattia: 18ª giornata in quello del dott. Toscani, 19ª nel nostro.

La tardiva manifestazione delle caratteristiche lesioni a carico della cute sembrerebbe, fino a un certo segno, avvalorare l'ipotesi da noi avanzata di un contagio attraverso l'apparecchio digerente; talchè potremmo supporre che soltanto in secondo tempo il virus abbia potuto, a tappe, superare le varie barriere, invadere l'intero organismo e raggiungere i tegumenti esterni. Tale interpretazione appare tuttavia assai poco convincente, ove si consideri che la malattia ebbe fin dall'inizio i caratteri di una forma setticemica a gravissimo decorso. Non dunque a tappe, ma invasione massiva con rapida moltiplicazione del germe infettante; la cute, come l'intero organismo, avrebbe dovuto mostrare i segni dell'avvenuta invasione.

Ma la clinica ci insegna che ogni malato ha un particolar modo di reagire agli stimoli morbosi: fattori individuali che sfuggono all'indagine scientifica alterano spesso notevolmente i quadri schematici tracciati dalla patologia.

Sotto questo punto di vista deve considerarsi il caso da noi riferito, nel quale il decorso clinico apparve così diverso da quello che abitualmente si osserva nella infezione morvosa.

RIASSUNTO.

Gli AA. descrivono un caso di morva a decorso acuto verificatosi, per contagio da cavallo morvoso, in una donna di 41 anni.

L'ipotesi diagnostica (avanzata soltanto nel periodo terminale della malattia per la tardiva comparsa degli elementi cutanei caratteristici) trovò piena conferma nelle ricerche di Laboratorio. Le indagini condotte nell'ambiente frequentato dall'inferma portarono alla scoperta dell'animale contagiante (cavallo) di cui mancava qualsiasi notizia.

BIBLIOGRAFIA

BARBANTI. *Un caso di morva umana con vaginalite.* Morgagni, parte II, n. 5, 1929.

BARTELS, MEYER, KLINGMULLER. *Contributo alla diagnosi differenziale della morva e alla trasmissione della morva nell'uomo.* Deut. Tierärztl, Woch, ottobre 1929; Clinica Veterinaria, 1930.

DE AMICIS. *La deviazione del complemento nella diagnosi della morva.* Tip. Coop. Alessandria, 1914.

FINZI. *Diagnosi e terapia della morva.* (Intendenza III armata; Laboratorio di ricerche sulla morva. Direttori: E. Bertarelli e G. Finzi). Tip. ed. Schioppo, Torino, 1917.

GAIGER. *Infezione morvosa nell'uomo.* Journal of comp. Path., 1916; Clinica Veterinaria, n. 10, 1917.

GILDEMEISTER e JHAN. *Contributo alla diagnosi della morva nell'uomo.* Ibid., n. 1, 1916.

HERZOG. *Morva acuta (reperto d'autopsia).* Münch. med. Woch, n. 6, 1919; Gazzetta Osp. e Clin., n. 53, 1919.

HUNTER. *Caso di morva in un veterinario.* The Lancet, 1920 e Revue Vétér., 1921; Clinica Veterinaria, n. 3, 1921.

MESSIERI. *Su alcuni casi recenti di infezione morvosa.* La Nuova Veterinaria, n. 1, 1916.

VALENTINI. *Su di un caso di morva cronica.* Policlinico, Sez. Pratica, n. 11, 1930.

ZAGARI. *Morva* (CANTANI e MARAGLIANO). *Patologia e Terapia medica*, vol. I, parte II.

La Nuova Veterinaria, 1930. Numero unico in memoria di L. SANI.

V.

Sull'azione emopoietica di alcuni aminoacidi.

NOTA PREVENTIVA del dott. N. CIAMPI,
Coadiutore del Laboratorio Medico-Micrografico della Provincia di Pisa.

Uno dei problemi più interessanti nel campo della fisiologia sperimentale, è quello della specificità del contenuto in aminoacidi delle proteine alimentari sopra l'equilibrio, lo sviluppo, l'accrescimento del corpo e sopra altre funzioni organiche.

Molti sono gli aminoacidi noti; alcuni, i più semplici, possono essere formati nell'organismo animale direttamente per sintesi da altre sostanze, altri, invece, pervengono coll'alimentazione; e mentre i primi, naturalmente, possono mancare nella dieta animale, gli altri debbono esservi presenti, essendo quasi tutti essenziali per la vita.

Infatti, nutrendo dei ratti con sola zeina (proteina del mais) in cui manca il triptofano, i ratti muoiono, mentre si mantengono in vita, se alla razione del mais si aggiunge triptofano.

A questi diversi aminoacidi, adibiti alla ricostruzione delle molecole proteiche organiche, si sono attribuite varie funzioni specifiche. Così mentre ad esempio il triptofano è necessario al mantenimento del peso del corpo, e alla formazione dell'ormone tiroideo, la lisina è indispensabile per la crescita dei giovani organismi.

A molti di questi aminoacidi sono state attribuite svariate funzioni; recentemente Fontés e Thivolle hanno messo in luce l'azione ematogena di due aminoacidi associati, il triptofano e l'istidina.

Questi due AA., partendo dal concetto che l'organismo perde ogni giorno, sotto forma di derivati dell'emoglobina (pigmenti biliari, urobilina, stercobilina, perfirina), una quantità di gruppi tetrapirrolici, valutabili in circa quattro grammi di ematina, senza che il tasso emoglobinico si alteri, che ogni perdita di sangue viene immediatamente riparata e che la somministrazione di ematina e di emoglobina non ha alcuna influenza, in quanto queste sostanze introdotte, non solo non vengono valorizzate, ma sono dall'organismo rapidamente eliminate, pensano che l'organismo animale debba disporre di un abbondante materiale organico precursore del gruppo tetrapirrolico sanguigno.

E siccome l'organismo animale, non è capace di fabbricarsi questo gruppo prostetico del cromo proteide sanguigno, la sintesi deve effettuarsi sopra sostanze chimiche esogene contenenti il nucleo pirrolico.

Queste sostanze chimiche, secondo i detti AA. non possono essere altro che i tre aminoacidi: prolina, ossiprolina e triptofano, che pervengono all'organismo con l'alimentazione proteica.

Però di questi tre aminoacidi, è il solo triptofano che va considerato, perchè la prolina e l'ossiprolina vengono distrutte rapidamente a mezzo dei processi catabolici organici (acidi aminici glicoformatori).

Non di minore importanza è l'istidina per la parte che ha nella costruzione della globina, ove entra nella proporzione del 10% insieme al 2 % di triptofano; e siccome la globina costituisce il 95 % dell'emoglobina, è facile comprendere di quanta importanza sia l'istidina, nella costituzione emoglobinica.

I risultati delle esperienze di Fontés e Thivolle, confermano queste loro vedute.

Infatti, hanno sperimentalmente constatato che la somministrazione parenterale di una miscela di triptofano e di istidina, provoca in conigli, cani e ratti, un aumento del numero di emazie, del tasso emoglobinico senza alcuna crisi di reticulocitosi, insieme ad una manifesta ritenzione di azoto ed aumento del peso del corpo, effetti manifestatisi rapidamente e per un lungo periodo di tempo dalla sospensione del trattamento.

La carbonuria sarebbe rimasta costante durante tutte le esperienze. Questi AA. hanno, inoltre, osservato che un'alimentazione priva di triptofano e di istidina, ma completa per gli altri principi, sali, vitamine, ecc., provoca la morte in animali da esperimento, preceduta da fatti di anemia, in parte simili a quelli dell'anemia perniciosa progressiva.

Questa miscela di triptofano e di istidina in proporzioni determinate, fu dagli stessi AA. somministrata per via parenterale anche ad individui affetti da anemia di Biermer, da anemia splenomegalica, emolitica, criptogenica, leucemica, anemie secondarie ad emorragie ed a neoplasmi.

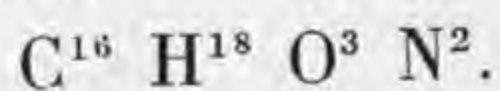
In tutte queste forme hanno riscontrato un più o meno rapido aumento di emoglobina, di emazie e del peso del corpo.

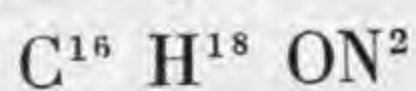
Nell'anemia Biermeriana l'azione terapeutica è stata tanto più rapida quanto la malattia era più recente.

L'idea che il gruppo pirrolico avesse una notevole influenza sopra la costituzione del sangue, era già stata affacciata e sperimentalmente affermata, da Bracci e Tarugi fino dal 1917, per il fatto che il pirrolo è il nucleo fondamentale dell'emoglobina e della crorofilla.

In una pubblicazione dal titolo « I catalizzatori in Terapia » questi AA. accennano ad una serie di ricerche in questo senso.

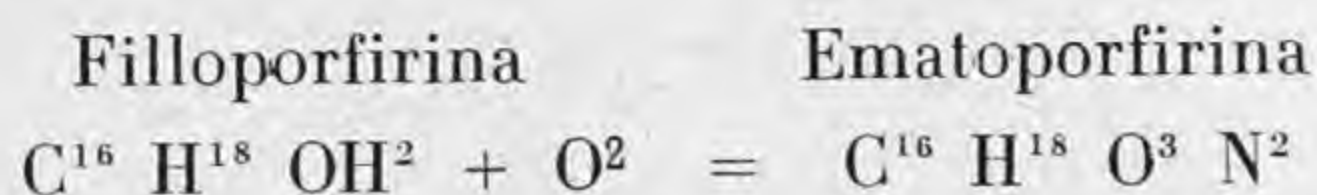
« È noto scrivono, che il pigmento verde delle foglie e quello rosso del sangue sono chimicamente analoghi, derivando da uno stesso gruppo, detto emopirrolo; e il confronto delle due formule relative a questi due corpi, meglio di qualsiasi ragionamento, mette in evidenza tale loro stretta parentela. Ematoporfirina (pigmento rosso del sangue):

$$C^{16}\ H^{18}\ O^{3}\ N^{2}.$$

Filloporfirina (pigmento verde delle foglie):

$$C^{16}\ H^{18}\ ON^{2}$$

Come si vede si differenziano per due soli atomi di Ossigeno; ma poichè alla clorofilla si accompagnano due altri pigmenti gialli, la carotina e la

xantofilla, che sono due catalizzatori ossidanti attivissimi, era da presupporsi che essi agendo catalitticamente sopra la filloporfirina, la trasformassero in ematoporfirina.

Filloporfirina Ematoporfirina

$$C^{16} H^{18} OH^{2} + O^{2} = C^{16} H^{18} O^{3} N^{2}$$

e così somministrando clorofilla agli animali, si dovrebbe avere un mezzo pratico di preparazione di uno dei costituenti fondamentali del sangue in seno al sangue stesso ».

La conferma a questo concetto i detti AA. l'ebbero dai risultati sperimentali e clinici che qui non è il caso di riportare.

I brillanti risultati di Fontés e Thivolle, hanno indotto qualche A. ad usare questi due aminoacidi in varie forme di anemia.

Noi abbiamo ritenuto utile portare un nuovo contributo su tale interessante argomento, che ha così stretto rapporto con la Chimica biologica, riportando per ora, alcuni risultati ottenuti in animali da esperimento, e in qualche caso clinico occorsoci, in cui però, data la qualità dei soggetti, abbiamo dovuto limitare lo studio al dosaggio dell'emoglobina ed al conteggio dei globuli rossi.

A conigli sani e adulti, abbiamo somministrato una miscela di triptofano e di istidina nel rapporto suggerito da Fontés e Thivolle.

Data la difficoltà di preparazione di questi due acidi aminici, abbiamo adoperato una soluzione isotonica di triptofano ed istidina, fornitici gentilmente dal Laboratorio Guidotti e C. di Pisa. A questo, rendiamo vivi ringraziamenti per la liberalità usataci, dato il notevole costo di questi prodotti. Le esperienze che riportiamo, sono state eseguite sopra dei conigli sani, maschi e femmine adulti, di un peso presso a poco uguale, tenuti ad una alimentazione presso chè costante a base di càvolo, carote e pane di grano.

Prima del trattamento abbiamo eseguito ogni 5 giorni, in un periodo di 30 giorni, la determinazione del peso, il dosaggio dell'emoglobina coll'ematometro del Salhi, il conteggio delle emazie con l'ematimetro di Hayem, onde ottenere una media il più possibile esatta; determinazioni fatte a digiuno e sempre alle stesse ore, prelevando il sangue dalle vene marginali dell'orecchio.

Stabilita una media, mantenendo sempre i conigli nello stesso ambiente ed allo stesso regime dietetico, abbiamo praticato per 7 giorni consecutivi, iniezioni ipodermiche di 1 cmc. della soluzione isotonica nel rapporto citato.

Durante questo trattamento abbiamo fatto le stesse determinazioni una sola volta. A trattamento finito, abbiamo ripetuto le stesse ricerche ogni cinque giorni in un eguale periodo di un mese, ed altre due osservazioni sono state fatte dopo due mesi dalla fine del trattamento.

I. — Osservazioni avanti il trattamento.

DATA	1° CONIGLIO (m.)			2° CONIGLIO (m.)			3° CONIGLIO f.)			4° CONIGLIO m.)			5° CONIGLIO (m.)			6° CONIGLIO (m.)		
	Peso in gr.	Hb %	Emazie per mmc. (milioni)	Peso in gr.	Hb %	Emazie per mmc. (milioni)	Peso in gr.	Hb %	Emazie per mmc. (milioni)	Peso in gr.	Hb %	Emazie per mmc. (milioni)	Peso in gr.	Hb %	Emazie per mmc. (milioni)	Peso in gr.	Hb %	Emazie per mmc. (milioni)
Gennaio . . 13	1900	55	5300	1970	60	4092	2005	73	4588	2000	55	4278	2140	52	4123	2200	55	4030
» . . 18	1885	55	4220	1965	55	3530	1970	68	4643	2050	55	4457	2100	50	3906	2180	55	4123
» . . 23	1870	50	4030	2005	55	4060	2000	65	4309	2080	60	4095	2200	50	3300	1960	50	4300
» . . 28	1900	55	5321	2010	55	4309	1995	60	4500	2220	50	5024	2200	52	4233	2200	50	4295
Febbraio . . 2	1910	60	4330	2020	60	4464	2030	56	4543	2120	55	4557	2330	55	4274	2280	50	4560
» . . 7	1900	55	4285	1970	55	4698	2030	65	3906	2090	50	5023	2220	55	4629	2220	55	4080
» . . 12	1910	55	4674	2000	65	4674	1900	65	4154	2200	50	4154	2300	55	4310	2220	55	3668
Media	1896	55	4594	1991	58	4257	1990	64,5	4378	2109	53,5	4513	2213	53	4110	2180	53	4150

Dal giorno 12 febbraio si praticano iniezioni ipodermiche della miscela.

II. — Osservazioni durante il trattamento.

DATA	1° Peso	1° Hb	1° Emazie	2° Peso	2° Hb	2° Emazie	3° Peso	3° Hb	3° Emazie	4° Peso	4° Hb	4° Emazie	5° Peso	5° Hb	5° Emazie	6° Peso	6° Hb	6° Emazie
Febbraio . . 15	1900	60	6076	2090	65	6148	2005	58	6479	2070	60	4030	2445	55	4898	2290	60	6417
Differenza	+ 4	+ 5	+1482	+ 90	+ 7	+1191	+ 15	— 6,5	+2101	— 39	+ 6,5	— 483	+ 232	+ 2	+ 788	+ 110	+ 7	+2267

III. — Osservazione alla fine del trattamento.

DATA	1° Peso	1° Hb	1° Emazie	2° Peso	2° Hb	2° Emazie	3° Peso	3° Hb	3° Emazie	4° Peso	4° Hb	4° Emazie	5° Peso	5° Hb	5° Emazie	6° Peso	6° Hb	6° Emazie
Febbraio . . 18	1960	58	5983	2130	65	12803	2100	70	8208	2130	65	8300	2430	55	7300	2390	60	6890
Differenza	+ 64	+ 3	+1389	+ 139	+ 7	+8546	+ 110	+ 5,5	+3830	+ 21	+11,5	+3787	+ 217	+ 2	+3290	+ 210	+ 7	+2740

IV. — Osservazioni durante 34 giorni successivi al trattamento.

DATA	1° CONIGLIO (m.)			2° CONIGLIO (m.)			3° CONIGLIO (f.)			4° CONIGLIO (f.)			5° CONIGLIO (m.)			6° CONIGLIO (m.)		
	Peso in gr.	Hb %	Emazie per mmc. (milioni)	Peso in gr.	Hb %	Emazie per mmc. (milioni)	Peso in gr.	Hb %	Emazie per mmc. (milioni)	Peso in gr.	Hb %	Emazie per mmc. (milioni)	Peso in gr.	Hb %	Emazie per mmc. (milioni)	Peso in gr.	Hb %	Emazie per mmc. (milioni)
Febbraio . . 23	1970	70	7564	2180	70	7580	2155	75	10974	2190	65	8463	2530	60	8153	2415	70	7316
» . . . 28	1990	75	8711	2250	70	7551	2220	70	8380	2230	75	12338	2560	65	7616	2500	65	7314
Marzo . . . 4	2010	75	10006	2260	75	7833	2230	75	8515	2250	70	9874	2640	70	8874	2700	65	8494
» . . . 9	2070	83	9380	2320	80	8200	2395	80	7130	2325	75	8076	2740	70	7192	2600	65	7580
» . . . 11	2065	85	7470	2320	85	9083	2420	78	6851	2325	78	7471	2755	75	6789	2695	70	7843
» . . . 19	2379	85	6386	2015	80	7806	2350	80	10168	2300	80	8380	2650	80	7324	2600	80	7578
» . . . 24	2200	85	6931	1980	75	7634	2280	85	9068	2320	80	8284	2600	80	6682	2620	75	7509
Media . .	2102	79,7	8064	2189	76,4	7955	2292	77,5	8726	2277	74,7	8969	2639	71,4	7518	2598	70	7662
Differenza	+ 306	+24,7	+3470	+ 198	+18,4	+3698	+ 302	+13	+4318	+ 168	+21,2	+4456	+ 426	+18,4	+3408	+ 418	+17	+3512
V. — Osservazioni dopo due mesi dalla fine del trattamento.																		
Aprile . . . 18	1970	85	6758	2220	85	8594	2200	80	6596	2400	75	7099	2470	75	7502	2400	72	7378
» . . . 23	1990	80	8463	2220	80	7481	2150	80	7533	2400	75	7100	2505	75	6896	2350	70	6944
Media . .	1980	82,5	7610	2220	82,5	8037	2175	80	7064	2400	75	7099	2487	75	7199	2375	71	7161
Differenza	+ 84	+27,5	+3016	+ 229	+24,5	+3780	+ 185	+15,5	+2686	+ 291	+21,5	+2586	+ 274	+ 22	+3089	+ 195	+18	+3011

Osservazioni cliniche.

Caso I. — Alberta N., anni 22. Niente nel gentilizio e nell'anamnesi remota.
Da molto tempo soffre di debolezza generale, anoressia, cefalea intensa al mattino, nessun beneficio o molto passeggero ha ottenuto da svariate cure ricostituenti. Le mestruazioni quasi sempre irregolari, sono scomparse da sette mesi. Costituzione gracile, pallore intenso. Polso piccolo frequente, leggero soffio anemico.
7-V-1932. — Hb: 75 %; emazie, milioni: 4.185.
Si praticano iniezioni ipodermiche di cc. 5 della miscela aminoacida per 5 giorni consecutivi.
12-V-1932. — Comparsa delle mestruazioni.
18-V-1932. — Hb: 100 %; emazie, milioni: 7.130.
Si praticano altre 2 iniezioni di 5 cc.
20-V-1932. — Hb: 100 %; emazie, milioni: 8.600.
Scomparsa della cefalea, ritorno dell'appetito.
Condizioni generali migliorate.

Caso II. — Faustina R., di anni 59.
Nefrite tbc.; enterocolite. Dimagramento notevole; anoressia; apirettica.
14-V-1932. — Peso Kg. 44. Hb: 90 %: emazie, milioni: 4.185.
Si praticano 5 iniezioni giornaliere di 5 cmc. della miscela aminoacida.
20-V-1932. — Peso Kg. 44,950. Hb: 98 %; emazie, milioni: 6.107.
L'a. è ancora in osservazione.

Caso III. — Maria P., anni 23. Niente nel gentilizio e nell'anamnesi remota.
Debolezza generale, cefalea, disappetenza.
28-V-1932. — Hb: 80 %; emazie, milioni: 4.691.
Si praticano 5 iniezioni giornaliere di cmc. 2 della miscela aminoacida.
5-VI-1932. — Hb. 88 %; emazie, milioni: 5.994.
È da notarsi che da qualche giorno è affetta da febbre reumatica.
L'a. è ancora in osservazione.

Caso IV. — Maria B., di anni 20. Eredità tbc.
Da vario tempo soffre di anemia, debolezza generale, disappetenza.
Lieve soffio anemico. Mestruazioni irregolari che mancano da tre mesi.
30-V-1932. — Hb: 63 %; emazie, milioni: 3.000.
Si praticano 5 iniezioni giornaliere di cmc. 2 della miscela aminoacida.
4-VI-1932. — Comparsa delle mestruazioni. Hb: 85 %; emazie, milioni: 4.929
L'a. è ancora in osservazione.

Resultati.

Parte sperimentale. — Osservando la tavola riportata si può notare che:
1) già dalla 4ª iniezione parenterale della miscela aminoacida (oss: IIª) i tre valori — peso del corpo, tasso emoglobinico e numero delle emazie — sono andati subendo un aumento, aumento che alla fine delle iniezioni (oss. IIIª) oscilla per il peso del corpo, da un minimo di gr. 21 ad un massimo di gr. 217; per l'emoglobina da un minimo del 2 % ad un massimo dell'11,5 % e per l'emazie da un minimo di milioni 1,389 ad un massimo di milioni 8,546;
2) quasi tutti i valori delle determinazioni (oss: IVª) eseguite durante il mese successivo al trattamento, hanno continuato ad aumentare e le loro

rispettive medie sono tutte superiori a quelle ottenute precedentemente al trattamento, verificandosi, in confronto di queste, un aumento che oscilla per il peso del corpo, da un minimo di gr. 198 ad un massimo di gr. 426: per l'emoglobina da un minimo del 13 % ad un massimo del 24,7 % e per le emazie da un minimo di milioni 3,408 a un massimo di milioni 4,456;

3) questo aumento è duraturo, tanto che i valori ottenuti nelle determinazioni eseguite dopo più di due mesi dall'ultima iniezione, si sono mantenuti ancora superiori alla media antecedente al trattamento aminoacido. Infatti l'aumento ha oscillato per il peso del corpo, da un minimo di gr. 84; ad un massimo di gr. 291; per l'emoglobina da un minimo del 15,5 % ad un massimo del 27,5 % e per l'emazie da un minimo di milioni 2,586 a un massimo di milioni 3,780.

Parte clinica. — Sebbene pochi siano per ora i casi clinici che riportiamo, alcuni dei quali ancora sotto osservazione, pure è interessante rilevare come dopo poche iniezioni della miscela aminoacida si sia verificato un aumento del tasso emoglobinico e del numero delle emazie nonchè un miglioramento notevole delle condizioni generali, aumento dell'appetito e nel caso n. II, un aumento del peso del corpo di Kg. 0,950 dopo sole 5 iniezioni.

Degno di nota è anche il ritorno della mestruazione nell'a. n. I e IV dopo vari mesi di assenza.

Conclusioni. — La somministrazione parenterale di triptofano e di istidina determina negli animali da esperimento un notevole e duraturo aumento del tasso emoglobinico e del numero delle emazie, aumento che comincia a verificarsi pochi giorni dopo l'inizio del trattamento e continua per un periodo assai lungo finito il trattamento stesso. Contemporaneamente notasi un aumento del peso del corpo nonostante l'età adulta dei conigli.

I risultati delle nostre esperienze sugli animali e le osservazioni cliniche, ci sembra possano autorizzarci a ritenere che l'apporto parenterale di questi due acidi aminici in determinati rapporti, ha un'azione favorevole sulla rigenerazione sanguigna, confermando così il concetto che il triptofano e l'istidina costituiscano gli elementi necessari alla sintesi dell'emoglobina e alla formazione degli stromi globulari.

Considerazioni.

Le proprietà ematogene di questi due aminoacidi, danno adito ad alcune considerazioni sulla proprietà antianemica del fegato e degli altri alimenti usati di recente nella cura delle anemie e particolarmente dell'anemia perniciosa progressiva.

Questi alimenti, come il fegato, la milza, il rene, lo stomaco, la carne muscolare, il cervello, ecc. contengono tutti quanti triptofano e istidina; però nella pratica si dimostrano molto più attivi quelli che contengono in maggiore quantità questi due acidi aminici.

Infatti il fegato che a questo riguardo si dimostra sopra gli altri alimenti, molto più vantaggioso, è l'organo che accumula questi corpi in quantità relativamente grande, venendo a ricevere dalla corrente sanguigna tutti

quelli aminoacidi che l'organismo non richiede come materiale di riparazione.

Anche nella applicazione pratica dei prodotti commerciali opoterapici a base di fegato, si sarebbero mostrati soltanto attivi quelli contenenti triptofano e istidina, mentre quelli che ne sono privi non avrebbero dimostrato alcuna proprietà antianemica.

Non è quindi fuori luogo, pensare che il principio attivo dell'epatoterapia sia legato a questi due acidi aminici.

Pisa, giugno 1932-X.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato l'azione ematogena del triptofano e dell'istidina che formano il materiale organico indispensabile alla sintesi emoglobinica.

Con iniezioni parenterali in conigli, ha ottenuto un notevole aumento dell'emazie, dell'emoglobina e del peso del corpo, aumenti che si sono conservati anche due mesi dopo il trattamento.

In vari anemici ha ottenuto resultati pressochè identici.

L'A. è favorevole all'ipotesi che l'azione antianemica del fegato, sia legata ai due nuclei pirrolico e imidazolico.

BIBLIOGRAFIA.

G. Fontés et L. Thivolle. *Recherches expérimentales sur les processus chimiques de l'hématopoïese et sur la pathogénie des anemies.* Le Sang, tom. IV, n. 6, 1930.

C. Bracci e N. Tarugi. *I catalizzatori in terapia.* Boll. Chim. Farm., fasc. 22-23, novembre-dicembre 1917.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1932 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XXXIX Roma, 1° Agosto 1932 - X Num. 8

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. CESARE FRUGONI.

Ricerche sperimentali di istopatologia sull'uso del Thorotrast.

Dott. ETTORE LIVERANI, ass. vol.

La conoscenza delle proprietà dell'apparato reticolo-endoteliale di accumulare nelle proprie cellule i colloidi elettronegativi iniettati in circolo, ha aperto la strada ad una importante realizzazione della radiodiagnostica viscerale; inoculando infatti endovena una sospensione colloidale contenente il 25 % di biossido di torio (Thorotrast Hejden 1073[a]), in varie riprese giornaliere, e nella dose complessiva di 1,2-1,5 cc. pro chilo, si determina nell'uomo una maggiore densità degli organi ipocondriaci, per cui la loro ombra può benissimo essere riprodotta sulla lastra radiografica.

Ciò è dovuto al fatto che le cellule di Kupffer del fegato, i reticolociti e le cellule endoteliali dei seni della milza, immagazzinano la massima parte del torio iniettato (il 97 % secondo Leipert); le proprietà biologiche del Thorotrast sono assai differenti da quelle di tutti gli altri mezzi radiodiagnostici somministrabili endovena, come la tetrajodofenolftaleina, l'abrodil, l'uroselectan, ecc., poichè è radioattivo (emette raggi α), e permane negli organi immagazzinatori per un tempo non ancora definito, ma comunque assai lungo; se ne ignorano inoltre, a tutt'oggi, le vie e le modalità di eliminazione.

La tolleranza clinica immediata pare buona, quantunque la letteratura registri già un caso di morte in una donna affetta da una grave forma di

reticolo-endoteliosi acuta (Bungeler e Krautwig), ed un altro di Ravenna in cui non si può escludere che il Thorotrast sia stato l'agente causale di una trombosi di un gruppo di vene del quadrante inferiore dell'addome; la tolleranza prossima, ed a maggior ragione quella remota, sono, come ognuno facilmente può comprendere, assai difficili da individuare clinicamente, poichè, se un peggioramento tardivo sopraggiunge, non è facile distinguere se dipende dall'uso della sostanza iniettata o dall'ulteriore decorso della affezione epatosplenica.

In simili circostanze la ricerca istologica è l'unica che può dire una parola decisiva e preziosa, ma attualmente, oltre il caso di Bungeler e Krautwig, esistono nella letteratura solo due altri casi di neoplasma gastro-epatico di Randerath, che però, non permettono di comprendere chiaramente se il Thorotrast debba o no considerarsi l'agente determinante di quelle necrosi non neoplastiche contenenti torio, che l'A. descrive. Anche le ricerche istologiche di controllo sull'animale, come dirò diffusamente in un secondo lavoro, non apportano alla questione maggiori schiarimenti.

Non è mia intenzione riferire per esteso in questa nota a carattere preventivo, l'opinione dei vari autori sui complessi problemi teorico-sperimentali che le particolari proprietà del nuovo prodotto hanno posto in discussione, ma dirò solo che nonostante il numero notevole dei lavori esistenti sull'argomento, relativamente al breve tempo trascorso dalla divulgazione del metodo (Radt, 1930), la innocuità della sostanza è tutt'altro che dimostrata. Infatti la maggior parte degli autori si limita alla osservazione della tolleranza clinica immediata del Thorotrast e ne consiglia senz'altro l'uso, non tenendo calcolo che, se questo dato è un elemento di giudizio indispensabile e di primissimo ordine per le sostanze radiodiagnostiche a rapida eliminazione iniettabili endovena, esso non può aver lo stesso valore per il torio, che, all'incontro, permane nell'organismo per mesi ed anni (Radt); quegli altri autori invece che si sono dedicati alla ricerca sperimentale, o si pronunciano in maniera decisamente contraria al trasporto del metodo nell'uomo (Bungeler e Krautwig, Popper e Scholl), o pongono riserve e limitazioni che per lo meno dimostrano una scarsa fiducia nella innocuità della sostanza.

Nonostante ciò, l'uso del prodotto va sempre più diffondendosi, poichè oltre la buona sopportabilità immediata, il radiologo si vede offrire nuove possibilità diagnostiche in un campo nel quale egli spessissimo doveva arrestarsi per deficienza di mezzi. Il Thorotrast infatti, oltre essere utile nella diagnosi di tutte quelle affezioni circoscritte degli organi ipocondriaci che distruggono, alterano, o sostituiscono il parenchima funzionante, come tumori primitivi o metastatici, cisti idatidee, ascessi, tubercolomi, gomme sifilitiche, deformazioni connettivali, potrebbe divenire una prova funzionale di grande utilità, specie in certe malattie epatiche o spleniche che turbano profondamente la compagine strutturale. Per esempio, nella cirrosi epatica, l'ombra omogenea del fegato normale logicamente dovrebbe essere sostituita da un'immagine assai più tenue ed irregolare, per la diffusa diminuzione delle cellule nobili e per le travate connettivali che solcano il fegato. Nell'ittero emolitico invece, si dovrebbe ottenere un'ombra radiologica della milza assai più intensa che di norma, appunto perchè in tale malattia si ha un'iperfunzione degli elementi reticolo-endoteliali.

Pur apprezzando nel suo giusto valore quanto si avvantaggerebbe con questo metodo la diagnostica addominale e condividendo l'entusiasmo dei radiologi che vedono in questa nuova scoperta l'incessante progredire della loro specialità, ho creduto opportuno di istituire una serie di ricerche di istopatologia sul coniglio, dopo iniezioni endovenose di dosi variabili di Thorotrast.

Essenzialmente, il complesso delle mie ricerche può dirsi così costituito: esami istologici del fegato, milza, midollo osseo, ghiandole linfatiche, rene, polmone di tre serie di conigli trattati antecedentemente in tre differenti maniere: una prima, con iniezioni endovenose di Thorotrast alla dose di due e tre cc. pro chilo. Di questi animali, parte veniva sacrificata dopo otto giorni dall'ultima iniezione, parte dopo un mese e dopo due. Una seconda serie, previe inalazioni quotidiane di cloroformio, praticate mediante una maschera per anestesia e protratte per circa 12-15' dopo ottenuta la narcosi completa, veniva poi trattata con la dose unica di 2 cc. pro chilo di Thorotrast, essendosi visto dagli esperimenti precedenti che questa era sufficientemente lesiva per il fegato. Al terzo gruppo infine, veniva iniettata la stessa dose di torio, dopo una decina di iniezioni endovenose di tubercolina dell'I.S.M. iniziando dalla dose di 1/9.000.000 di cc. e salendo gradatamente fino a 1/1.000.000 per volta. Tanto queste dosi di tubercolina, quanto quelle di cloroformio, sono state stabilite mediante ripetute esperienze che hanno infine portato alla possibilità di produrre sperimentalmente quelle alterazioni degenerative e necrobiotiche cellulari, specie del fegato, che a scopo comparativo ho ritenuto opportuno riferire per esteso nei miei protocolli. Gli animali di queste due ultime serie sono stati tutti sacrificati dopo otto giorni dall'ultima iniezione di Thorotrast.

Le inalazioni di cloroformio sono state fatte partendo dalla premessa nota dell'azione dannosa (steatosi) di tale sostanza sulla cellula epatica; le iniezioni di tubercolina, nell'intento di danneggiare il sistema istiocitario, conoscendo le alterazioni di tali elementi cellulari a livello del tubercolo e l'azione nociva su di esso delle sostanze flogogene di natura bacterica.

Inoltre, per la prima serie si è proceduto a delle ricerche di controllo con conigli non sottoposti ad alcun trattamento, e per la seconda e la terza, con altri, sacrificati dopo le sole inalazioni di cloroformio o le iniezioni di tubercolina. Ciò, precisamente è stato fatto, per avere un'idea delle eventuali modificazioni del potere lesivo del torio su organi sani e presumibilmente già danneggiati, e delle capacità e modalità di fissazione da parte di questi ultimi. Gli animali venivano subito uccisi con embolia gassosa e gli organi, subito prelevati, fissati in formalina e colorati con ematossileosina, Sudan III, avendo sempre cura di allestire anche un preparato incolore, per la rapida identificazione delle particelle di torio. In questi ultimi preparati istologici infatti, la sostanza si presenta sotto forma di gocce o zolle di diversa grandezza e di colore grigio scuro-bleu scuro; non è birifrangente, ma ha uno splendore metallico caratteristico; nelle colorazioni plasmatico nucleari con ematossileosina invece, siccome non assume il colore, resta in parte mascherata dal protoplasma.

L'interpretazione dei preparati istologici è stata controllata dal prof. Guccione, primo aiuto dell'Istituto di Anatomia Patologica della nostra Università, che sentitamente ringrazio.

Descrizione dei reperti istologici.

Serie I.

Coniglio I. — Peso Kg. 1,650

Dal 25-I al 27-I-1932 è stata iniettata, in tre riprese, la dose totale di cc. 3,2 di Thorotrast. L'animale è stato sacrificato otto giorni dopo l'ultima iniezione e cioè il 2-II-32, con embolia gassosa.

Reperto istologico - Fegato: Nettamente conservata l'architettura generale dell'organo. I vasi centro lobulari sono in parte dilatati per sovrariempimento di sangue; eccezionalmente negli spazi di Kiernan si rinvengono limitati focolai di infiltrazione parvicellulare. Inoltre si nota presenza di necrosi focali disposte o in prossimità delle vene centro lobulari, o alla periferia dei singoli lobuli; in nessun caso interessano gli interlobi. In rapporto con detti focolai si osservano scarsi fenomeni reattivi da parte del tessuto circostante. Esaminato il preparato a più forte ingrandimento, si nota inoltre che le cellule epatiche delle travate del Remak presentano estese lesioni degenerative sia del protoplasma che del nucleo. Il protoplasma infatti si presenta rigonfio e finemente vacuolizzato; i contorni cellulari in genere però sono ben distinti; i nuclei sono scarsamente colorati con l'ematossilina, a volte picnotici. Per quanto di rado, singole cellule appaiono prive di nucleo per evidenti processi di necrosi. Le lesioni in parola, generalmente, sono più pronunziate alla periferia dei singoli lobi; peraltro, in alcuni campi interessano anche l'interlobo. La rete sinusoide non mostra apprezzabili lesioni. Degne di rilievo invece, sono le profonde modificazioni delle cellule di Kupffer: si nota infatti un rigonfiamento diffuso di tali elementi: il protoplasma è completamente zaffato da fini granuli rifrangenti, color tabacco, e che, con assoluta verosimiglianza, vanno messi in rapporto con la sostanza inoculata, la quale, a volte, maschera l'alterazione protoplasmatica. In alcuni dominii della rete sinusoide si rinvengono delle cellule di Kupffer in accumuli di due o tre elementi: nel qual caso, il corpo cellulare appare fortemente deformato; questo fatto lascia sospettare un'embolizzazione di elementi reticolari della milza nel fegato. Per quanto eccezionalmente in alcuni capillari della rete sinusoide si rinvengono elementi con nucleo gigante del tipo dei megacariociti.

In complesso quindi all'esame di questa sezione sono sicuramente accertate le seguenti lesioni:

1) modico disturbo di circolo;

2) lesioni degenerative diffuse del parenchima a tipo necrobiotico;

3) necrosi focali di porzione di lobulo, o necrosi isolate di singole cellule (fig. n. 1);

4) impegno diffuso del sistema istiocitario ed embolie di cellule istiocitarie probabilmente di origine splenica nei capillari sinusoidi. Non si crede di attribuire alcuna importanza alla presenza degli scarsi infiltrati negli spazi di Kiernan.

Milza: L'esame istologico della milza non mostra alcuna apprezzabile lesione a carico della capsula, dei setti e delle trabecole. I seni, nel dominio della polpa, sono ampi, tanto nelle zone perifollicolari che a distanza di esse. I cordoni di Billroth sono relativamente poveri di elementi cellulari. I follicoli sono bene sviluppati, a volte iperplastici. Nessuna modificazione a carico delle arterie follicolari.

Il fatto che richiama più l'attenzione è la presenza di numerosi elementi del reticolo carichi di particelle di torio distribuiti nel dominio dei cordoni di Billroth. Gli elementi istiocitari dei follicoli linfatici, solo eccezionalmente, prendono parte ai processi di fagocitosi della sostanza inoculata, per il che, la partecipazione di essi può ritenersi del tutto trascurabile, mentre gli elementi della parete dei seni dimostrano un notevole potere fagocitario. In detti seni, oltre a numerosi globuli rossi, si rinvengono elementi della serie bianca, con prevalenza, a volte, dei pseudoeosinofili.

In complesso, stando all'esame di questa milza, può dirsi che si hanno fenomeni di fagocitosi della sostanza inoculata da parte degli elementi del reticolo, eccettuati quelli inclusi nei follicoli linfatici, senza spiccati fenomeni di reazione.

Rene: All'esame istologico del rene non si rinvengono apprezzabili lesioni, nè presenza di elementi con la sostanza inoculata.

Ghiandola linfatica addominale: Non si notano tracce di torio, nè alcuna apprezzabile lesione degli elementi istiocitari.

Midollo osseo: Nel midollo il sovraccarico di pigmento da parte degli elementi istiocitari è quantitativamente altrettanto imponente come nel fegato e nella milza. Alcuni di tali elementi mostrano lesioni nucleari caratterizzate da picnosi e da frammentazioni, altri, eccezionalmente, sono necrotici Il midollo mostra inoltre un contenuto di cellule adipose maggiore dell'ordinario, tuttavia appare ricco di elementi tanto della serie rossa che della serie bianca; tra questi ultimi, appaiono numerosissimi i pseudoeosinofili. I

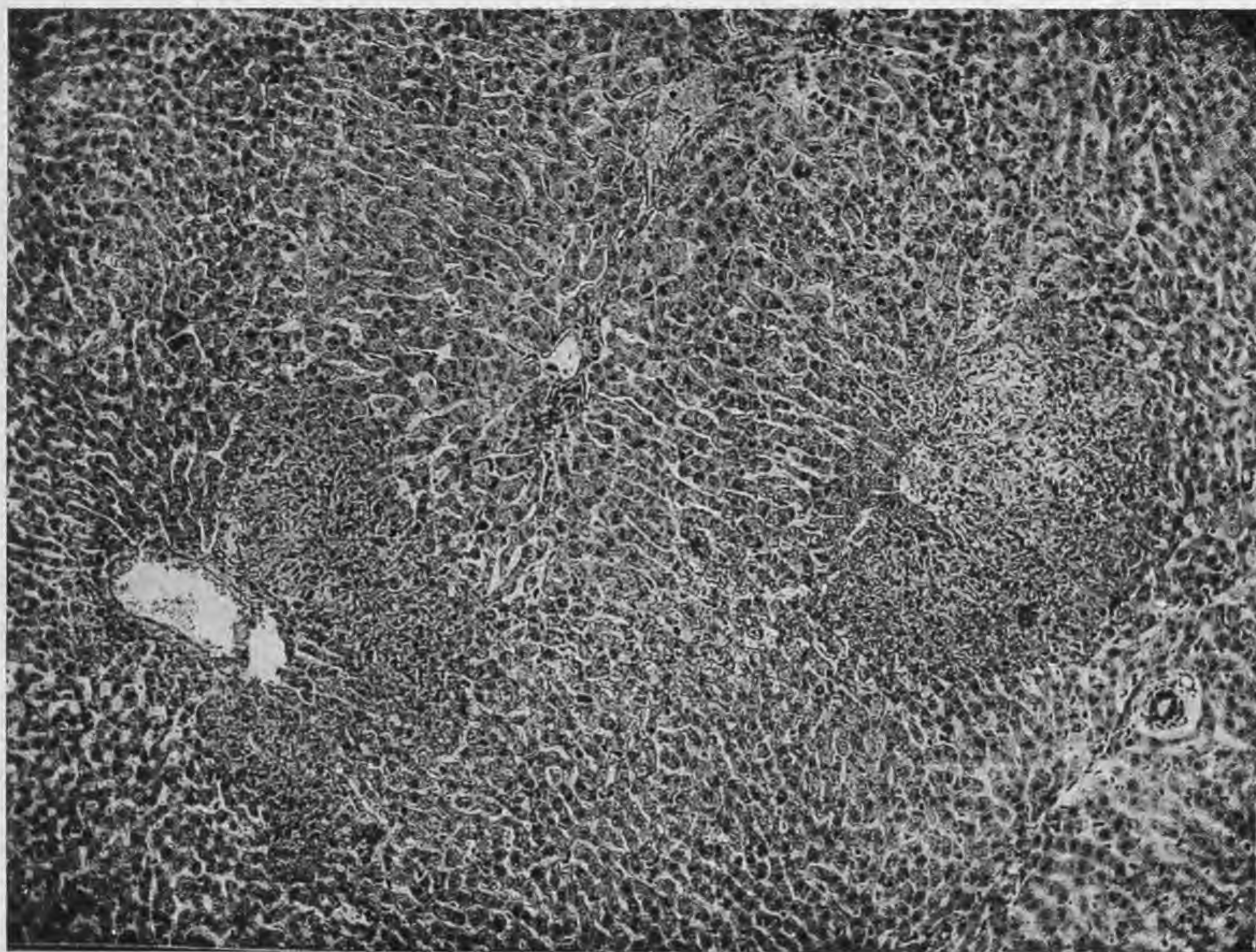



FIG. 1. — Fegato di coniglio inoculato con 2 cc. di Thorotrast pro chilo e sacrificato dopo otto giorni. (Koristka ob. 5, oc. 3). Focolai di necrosi della porzione centrale del lobulo.

megacariociti non presentano apprezzabili alterazioni. Gli elementi delle serie rossa e bianca appaiono in tutto normali; in complesso, il midollo si può ritenere ancora ben funzionante.

Polmone: La struttura generale dell'organo è ben conservata; è da rilevare solo la presenza, a tratti, di finissimi granuli di color bruno scuro nell'interno dei lumi bronchiali e nelle cellule del loro epitelio. Non si ritiene di potere identificare questi granuli con quelli di torio rinvenuti negli organi ipocondriaci e nel midollo osseo, poichè mancano di rifrangenza, di delimitazione netta, e dello splendore metallico caratteristico del torio.

CONIGLIO II. — Peso Kg. 1,700.

Dal 12-II al 17-II-1932 è stata iniettata, in cinque riprese giornaliere la dose totale di cc. 5,2 di Thorotrast (cc. 3 pro chilo). L'animale è stato sacrificato dopo otto giorni dall'ultima iniezione e cioè il 26-II-1932.

Esame istologico. - *Fegato*: L'architettura generale dell'organo e la capsula sono ben conservate; la rete sinusoide intralobulare è modicamente dilatata e negli spazi di Kiernan, solo eccezionalmente, si rinvengono accumuli del tipo linfocitario. Le cellule epatiche, specialmente nelle parti corrispondenti alla porzione centro-lobulare, presentano notevoli alterazioni, costituite da vacuolizzazione del protoplasma o rigonfiamento torbido; a volte, i limiti cellulari sono indistinti, i nuclei sono deformati, in parte picnotici e scarsamente colorati con l'ematossilina; a tratti, singole cellule o gruppi di esse

si presentano come ammassi plasmatici, a limiti indistinti, privi di nucleo. Si notano inoltre, sparse qua e là, necrosi focali simili a quelle descritte nel reperto precedente (fig. n. 2). Anche per le cellule di Kupffer, vedi tale referto.

Comparativamente al coniglio n. 1 può dirsi in questo che mentre le necrosi focali si rinvengono con la stessa frequenza, le lesioni degenerative e necrotiche del parenchima presentano una maggiore estensione.

Milza: Il disturbo di circolo già evidente nel fegato raggiunge la sua massima espressione nella milza, i cui seni sono dilatati e sovrappieni di sangue. Il rapporto tra elementi della serie rossa e della serie bianca non sembra modificato; tuttavia, in alcune serie, è nettamente rilevabile la presenza di leucociti pseudoeosinofili in forti accumuli.

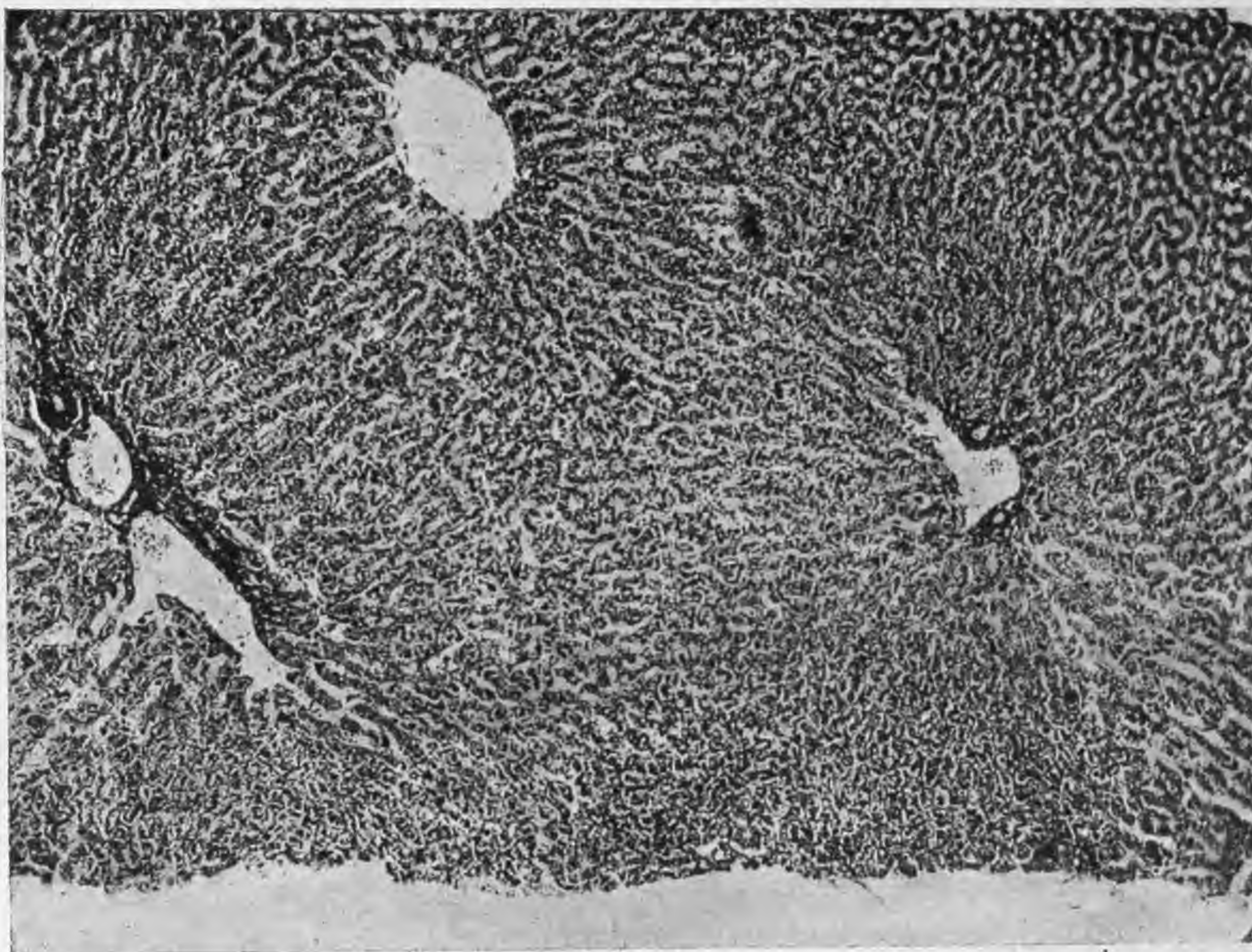



Fig. 2. — Fegato di coniglio inoculato con 3 cc. di Thorotrast pro chilo e sacrificato dopo otto giorni. (Koristka ob. 5, oc. 3). Zona di necrosi di forma triangolare nettamente riconoscibile al margine inferiore della figura e parziale degenerazione del parenchima rilevabile nella porzione centrale della figura stessa. In alto ed a destra residui di parenchima ancora conservato.

A differenza del coniglio precedente, si rileva un aumento dei fenomeni di fagocitosi della sostanza inoculata da parte degli elementi istiocitari del dominio dei follicoli, in alcuni dei quali è possibile osservare un certo grado di rarefazione degli elementi linfocitari; in genere però si può confermare quanto è stato notato nel coniglio precedente, e cioè che i follicoli linfatici sono ancora ben conservati e partecipano scarsamente all'assunzione del pigmento. Nessuna modificazione a carico dei vasi e del sistema dei setti e delle trabecole della capsula.

Inoltre non si osservano chiari fenomeni reversibili a carico degli elementi istiocitari.

In complesso i fatti più salienti sono dati dalla intensa iperemia, dalla maggiore estensione dei processi di fagocitosi, e dalla partecipazione a questi in parte anche degli istiociti follicolari, ed a volte, da rarefazioni dei linfociti nel dominio dei follicoli stessi.

Rene, midollo osseo, ghiandole linfatiche, polmone: reperto in tutto simile al precedente.

CONIGLIO III. — Peso Kg. 1,950.

A questo animale la somministrazione del Thorotrast è stata praticata nella stessa dose e con le stesse modalità del coniglio n. 1; l'animale però, anzichè dopo otto giorni, è stato sacrificato dopo un mese dall'iniezione.

Fegato: All'esame del fegato si nota una maggiore estensione delle lesioni degenerative e necrotiche del parenchima già descritte pei conigli nn. 1 e 2, con la caratteristica di una maggiore uniforme estensione del processo (fig. 3). All'incontro, non si rilevano necrosi focali. Anche le cellule di Kupffer, per quanto si riferisce al contenuto in torio, non mostrano alcuna differenza quantitativa dal reperto n. 1, per cui, dato che la quantità iniettata risulta la stessa, c'è da presumere che la eliminazione del torio avvenga con estrema lentezza.

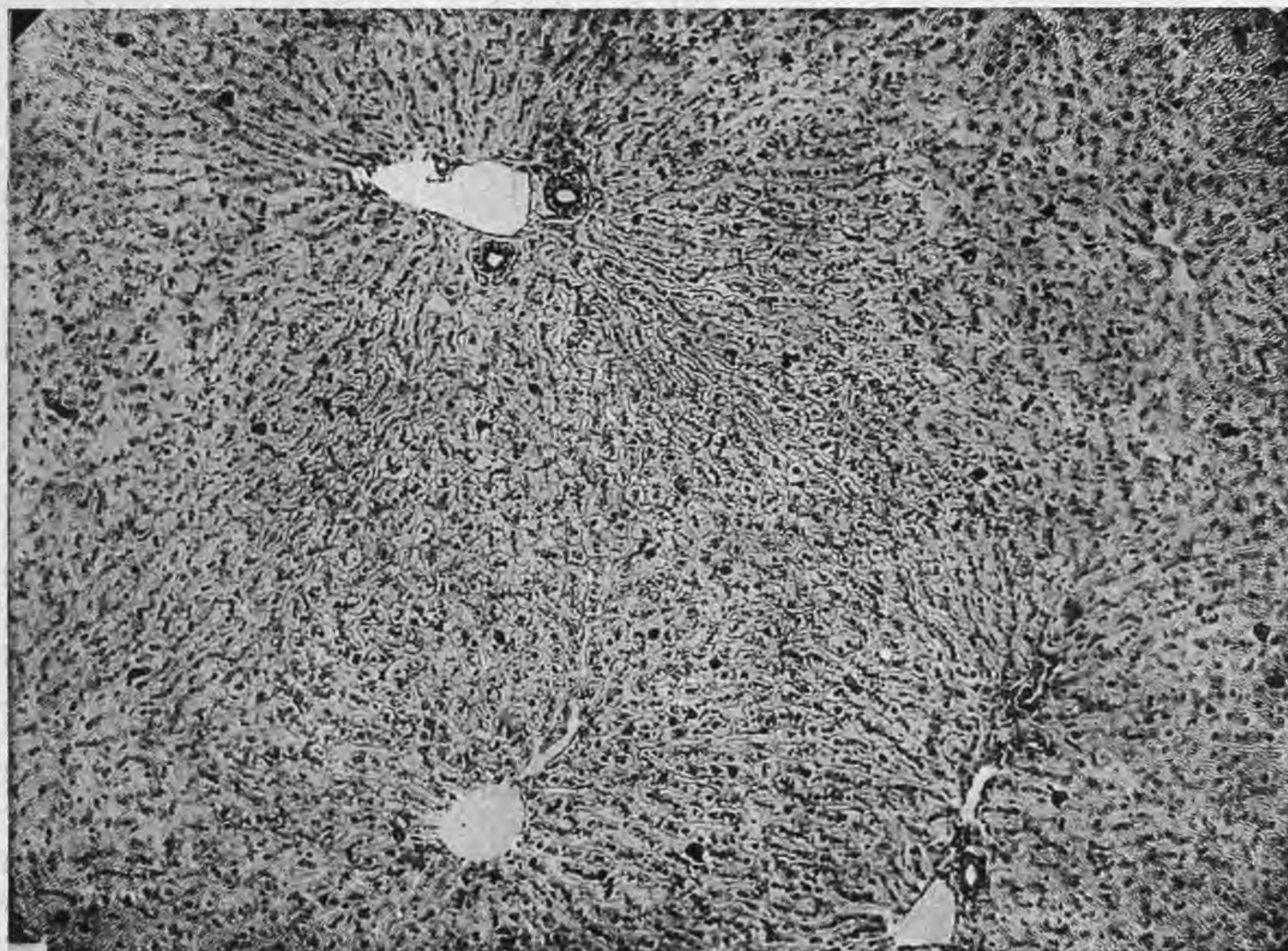



FIG. 3. — Fegato di coniglio inoculato con 2 cc. di Thorotrast pro chilo e sacrificato un mese dopo. (Koristka ob. 5, oc. 3). Diffusa degenerazione del parenchima epatico. Numerose cellule di Kupffer cariche di Thorotrast riconoscibile nella sezione come macchie nerastre.

In questo animale anche in alcuni elementi contenuti negli spazi di Kiernan si rinvengono dei granuli, che per le loro caratteristiche si possono ritenere con tutta sicurezza granuli di torio. Per quanto eccezionalmente, anche negli endoteli di alcuni vasi portali si notano granuli di pigmento.

Milza: Gli elementi istiocitari, per quanto riguarda il carico di pigmento, non presentano alcuna differenza da quello degli animali trattati con la stessa dose e uccisi dopo otto gorni.In questo coniglio, come in tutti quelli sinora esaminati, si conferma la scarsa partecipazione ai fenomeni di fagocitosi degli istiociti del dominio dei follicoli, per cui si deve ammettere, in linea di massima, che l'assunzione del pigmento viene fatta dagli istiociti della polpa e non da quelli dei follicoli.

Per quanto riguarda il *rene, midollo osseo, ghiandole linfatiche, polmone,* non essendovi nuove particolarità da descrivere, vedi referti precedenti.

N. B. Animali trattati con la stessa dose e sacrificati dopo due mesi, presentavano un quadro istologico assai simile a questi, anche e specialmente, per quanto riguarda la lentezza della eliminazione dei granuli di torio.

SERIE II.

A) *Gruppo di conigli trattati con inalazioni di cloroformio.*

Fegato: Ciò che colpisce all'esame del fegato è un'alterazione diffusa del parenchima epatico, fondamentalmente costituita da rigonfiamento idropico delle cellule. L'alterazione è sempre estesa a tutto il lobulo, senza apprezzabile differenza tra la porzione periferica e quella centrale. I nuclei, in genere, sono ben conservati. Tuttavia, in singole cellule ove il processo degenerativo è più progredito, il nucleo si presenta scarsamente colorato con l'eosina o del tutto incolore, cosicchè gruppi di cellule, sempre ben riconoscibili per il loro contorno regolare, si presentano come masse plasmatiche rigonfie, idropiche, prive di nucleo. Che si tratti di un rigonfiamento idropico si arguisce dal fatto che in preparati colorati col Sudan III non è dato mai osservare granuli di grasso nelle cellule epatiche stesse. Gli endoteli invece della rete sinusoide sono in parte anche degenerati in grasso. Nessuna particolare modificazione negli spazi di Kiernan.

Milza: Nessuna particolare lesione a carico della capsula. I follicoli di Malpighi sono ricchi di elementi linfatici; a tratti, gli elementi del reticolo nel loro dominio sono rigonfi, ma senza apprezzabili lesioni protoplasmatiche o nucleari e senza granuli di torio. Le arterie follicolari sono ben conservate. I seni, nel dominio della polpa, tanto superficiali che profondi, sono ampi, per un maggiore contenuto di globuli rossi e di elementi della serie bianca, in prevalenza, questi ultimi, pseudoeosinofili. Gli endoteli della parete dei seni sono in parte rigonfi e desquamati. I cordoni di Billroth sono in parte poveri di elementi cellulari ed in parte ben conservati. Anche nel loro dominio è ammissibile una moderata reazione da parte degli elementi istiocitari senza però che si possano mettere in evidenza lesioni degenerative.

Midollo osseo: Nel suo insieme il midollo si può ritenere perfettamente funzionante. A carico dei megacariociti non si rinvengono apprezzabili lesioni; quà e là si osservano elementi isolati del reticolo, rigonfi. Tra gli elementi della serie bianca si nota una eccessiva prevalenza di forme mature di leucociti pseudoeosinofili. Nessun disturbo di circolo.

Rene: All'esame istologico del rene non si rinviene alcuna apprezzabile lesione.

Ghiandole linfatiche, polmone: Reperto completamente normale.

B) *Gruppo di conigli trattati prima con inalazioni quotidiane di cloroformio e poi con somministrazione endovenosa di una dose complessiva di cc. 3,2 di Thorotrast.*

Fegato: Astraendo dall'accumulo di torio negli elementi istiocitari, si rinvengono le stesse lesioni sopradescritte a carico delle cellule epatiche, ma quantitativamente molto maggiori.

Lo stabilire delle differenze dell'intensità del processo tra gli animali trattati solo con cloroformio e quelli trattati con cloroformio e Thorotrast, è cosa difficile; tuttavia, si ha l'impressione che il processo degenerativo nei preparati allestiti con organi di animali trattati con cloroformio e Thorotrast, almeno in alcune zone, sia più progredito. Ciò si arguisce dal maggior rigonfiamento torbido del protoplasma delle singole cellule e dalla presenza di un maggior numero di cellule epatiche in apparenza prive di nucleo. A volte, anzi, si può constatare il completo disfacimento del corpo cellulare, la cui immagine morfologica è data dalla presenza di spazi chiari tra gruppi di cellule epatiche nel cui ambito si osservano residui informi del citoplasma cellulare.

Inoltre a differenza degli animali di controllo, si osservano qua e là necrosi focali circoscritte.

Le cellule di Kupffer, in gran parte rigonfie per l'enorme accumulo di granuli di Thorotrast nel loro citoplasma, presentano apprezzabili lesioni nucleari; i granuli di torio rendono impossibile il rilievo di eventuali lesioni degenerative anche del citoplasma. Manca qualsiasi accenno a disturbi di circolo di una certa entità. Non si apprezzano focolai di infiltrazione recente ed evidenti lesioni nel dominio degli spazi di Kiernan.

Milza: Quello che colpisce all'esame della milza è l'impegno diffuso degli elementi del reticolo endotelio nel dominio della polpa, i quali si presentano rigonfi e sovraccarichi di granuli di Thorotrast. Il nucleo però è quasi sempre ben conservato; tuttavia, sia pure di rado, si riscontrano cellule del reticolo isolate, sovraccariche di granuli di torio, col nucleo non più colorabile con l'ematossilina. Gli elementi istiocitari carichi del

pigmento in parola sono più numerosi nell'ambito delle travate del Remak. Meno di frequente si rinvengono degli elementi liberi nei seni o negli endoteli della loro parete I follicoli linfatici invece sono ben conservati; nel loro dominio la reazione e l'assunzione di pigmento da parte degli elementi istiocitari è, come negli altri, pressochè nulla. I cordoni di Billroth, a tratti, si presentano poveri di elementi cellulari ed i seni interposti sono più o meno ristretti. Volendo stabilire un paragone tra gli aspetti morfologici della milza degli animali trattati con solo cloroformio e quelli trattati con cloroformio e Thorotrast, si può dire che in questi ultimi si ha un impegno più diffuso degli elementi istiocitari.

Midollo osseo: Il sovraccarico di pigmento da parte degli elementi istiocitari del midollo osseo si impone per la sua estensione a tutti gli elementi del reticolo. Si notano inoltre dei disturbi di circolo recenti, ma non apprezzabili lesioni a carico degli elementi propri del midollo.

Ghiandole linfatiche: Non si rinvengono tracce di Thorotrast nè lesioni cellulari.

Rene: Nessuna particolare modificazione dei tessuti ed assenza di granuli di torio.

Polmone: idem. come sopra.

Serie III.

A) *Gruppo di conigli trattati con iniezioni endovenose di tubercolina e sacrificati dopo otto giorni dall'ultima iniezione*

Fegato: La capsula e l'architettura generale dei singoli lobi sono ben conservate. Le vene centro lobulari sono fortemente iniettate. A tratti, il protoplasma delle cellule epatiche è rigonfio, vacuolizzato; eccezionalmente singole cellule sono necrotiche. Per quanto

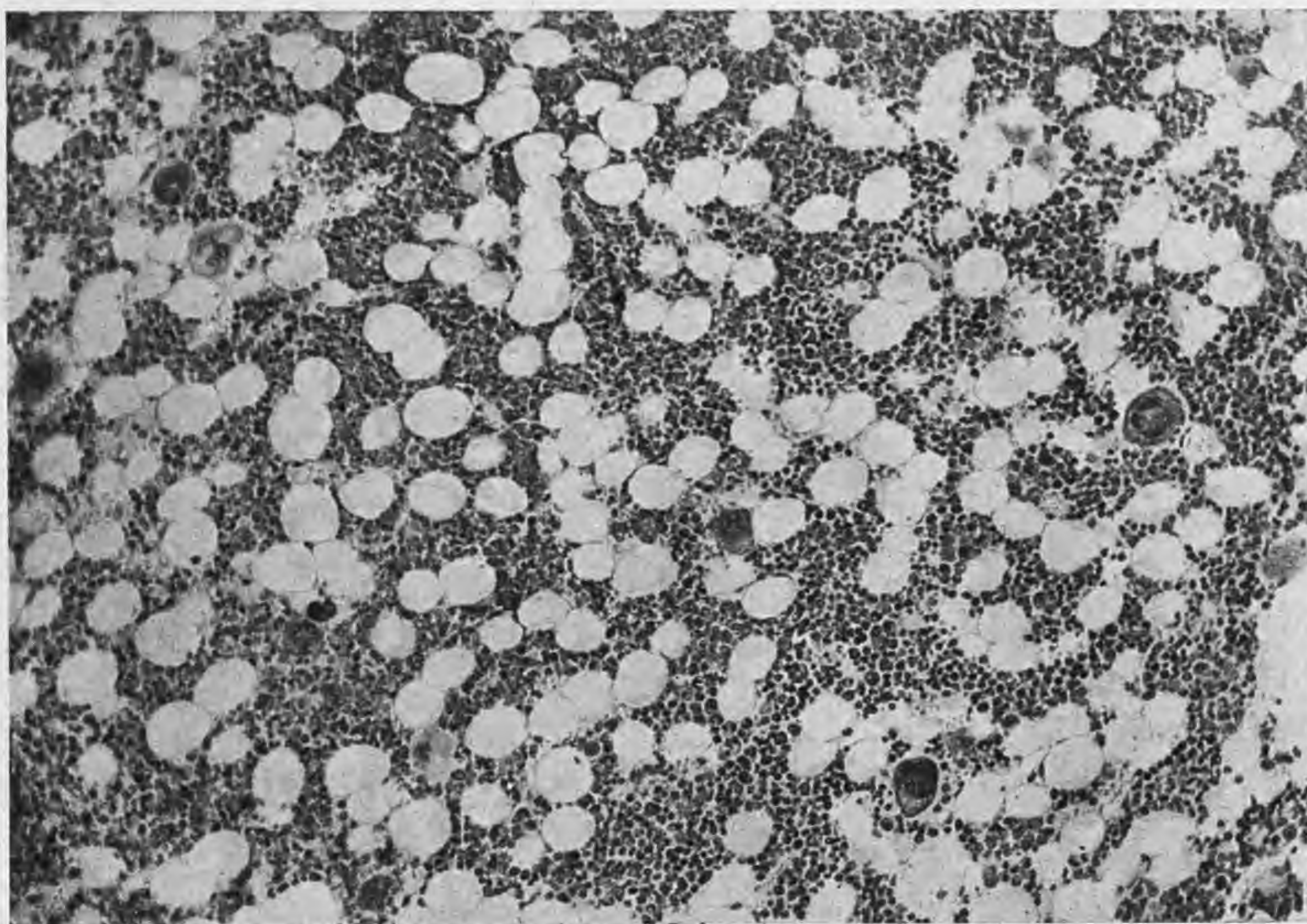



Fig. 4. — Midollo osseo di coniglio sacrificato dopo iniezioni endov. seriate di tubercolina. (Ob. 5, oc. 3, coloraz. ematossileosina). Parziale metamorfosi grassosa del midollo; tra le cellule di grasso si notano numerosi elementi ancora ben conservati.

manifesto, il danno delle cellule epatiche è sicuramente meno spiccato che negli animali trattati con la stessa dose di tubercolina e Thorotrast di cui diremo più avanti. Le cellule di Kupffer sono in parte rigonfie, ma senza gravi lesioni protoplasmatiche e nucleari. Degna di nota è inoltre la presenza di infiltrati recenti nel dominio degli spazi

di Kiernan ed eccezionalmente nel dominio dei lobuli. Questi infiltrati sono costituiti da leucociti pseudoeosinofili, da elementi con grosso nucleo ovoidale povero di cromatina o ipercromatico e con protoplasma relativamente scarso, da elementi con nucleo piccolo relativamente alla massa protoplasmatica ed ipercromatico.

Milza: All'esame della milza i follicoli linfatici sono ben conservati; degna di rilievo è la spiccata reazione degli elementi del reticolo in corrispondenza dei seni e dei cordoni posti alla periferia dei follicoli. In dette zone è notevole inoltre l'accumulo considerevole di leucociti pseudoeosinofili. In complesso non si può dire che quest'organo sia gravemente danneggiato.

Midollo osseo: In questo animale il contenuto degli elementi propri del midollo, tanto per la serie bianca che per la serie rossa, è conservato; i megacariociti, numerosissimi, non presentano apprezzabili modificazioni di struttura; gli elementi del reticolo non sono modificati nel loro volume, nè presentano alterazioni degenerative. L'unico fatto degno di rilievo è la ricchezza di cellule di grasso, particolarmente rilevabile in alcuni campi dei preparati; nelle porzioni ove maggiore è l'accumulo di tali elementi, si constata, parallelamente, una riduzione del parenchima midollare (fig. 4). In complesso però, nonostante la parziale metamorfosi grassosa, il midollo si può ritenere ancora funzionante.

B) *Gruppo di conigli trattati con iniezioni endovenose di tubercolina e poi con una dose di 3,2-3,5 cc. di Thorotrast* (2 cc. pro chilo).

Fegato: Reperto in tutto simile a quello descritto per il coniglio n. 3, sacrificato dopo un mese dall'iniezione di una stessa dose di torio colloidale. Si nota cioè, assenza

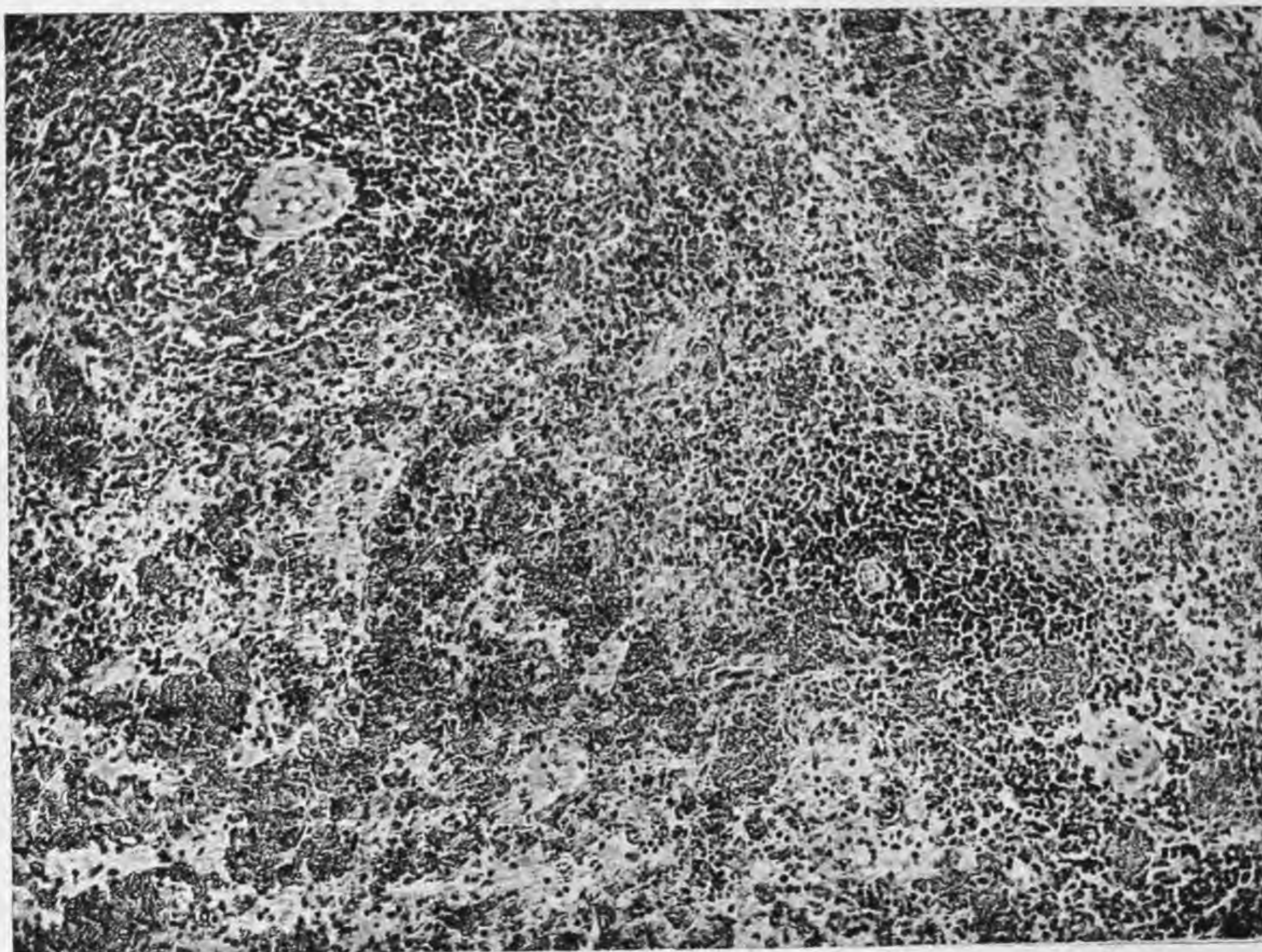



Fig. 5. — Milza di coniglio sacrificato dopo iniezioni endov. di tubercolina e di Thorotrast alla dose di 2 cc. pro chilo. (Ob. 5, oc. 3, coloraz. ematossileosina). Numerose cellule del reticolo cariche di Thorotrast distinguibili dagli altri elementi per il loro aspetto chiaro. Atrofia considerevole dei follicoli linfatici in rapporto alla reazione degli istiociti.

di necrosi focali ed una estensione diffusa ed uniforme di lesioni degenerative e necrotiche delle cellule parenchimali, le quali si presentano di proporzioni più vaste che nei conigli trattati con la sola tubercolina.

Milza: Il reperto di quest'organo si differenzia notevolmente da tutti gli altri similari sinora descritti, per l'assunzione del pigmento da parte degli elementi istiocitari; essa è avvenuta secondo le seguenti modalità:

1) assunzione molto spiccata dei granuli di torio da parte degli elementi istiocitari della polpa; in alcuni campi questa è così notevole da dare l'impressione che nessuna di tali cellule non sia sovraccarica della sostanza inoculata;

2) partecipazione altrettanto notevole agli stessi processi di fagocitosi degli elementi del reticolo inclusi nel dominio dei follicoli (fig. 5).

In rapporto al particolare comportamento degli elementi istiocitari del dominio della polpa e dei follicoli, è nettamente rilevabile una più o meno scarsa assunzione di torio da parte degli elementi cellulari nel dominio dei cordoni di Billroth. I seni sono moderatamente dilatati e ripieni di globuli rossi.

Per quanto non si possa parlare di lesioni morfologicamente apprezzabili a carico della milza, tuttavia l'impegno così imponente del sistema istiocitario, che in questo animale partecipa intensamente anche con gli elementi inclusi nei follicoli, non può essere considerato privo di danno per l'organo.

Midollo osseo: Anche qui si nota l'impegno diffuso degli elementi istiocitari, con le stesse modalità dei conigli precedenti; in più, si rileva un maggior contenuto di cellule adipose che in alcuni tratti sostituisce completamente gli elementi propri del

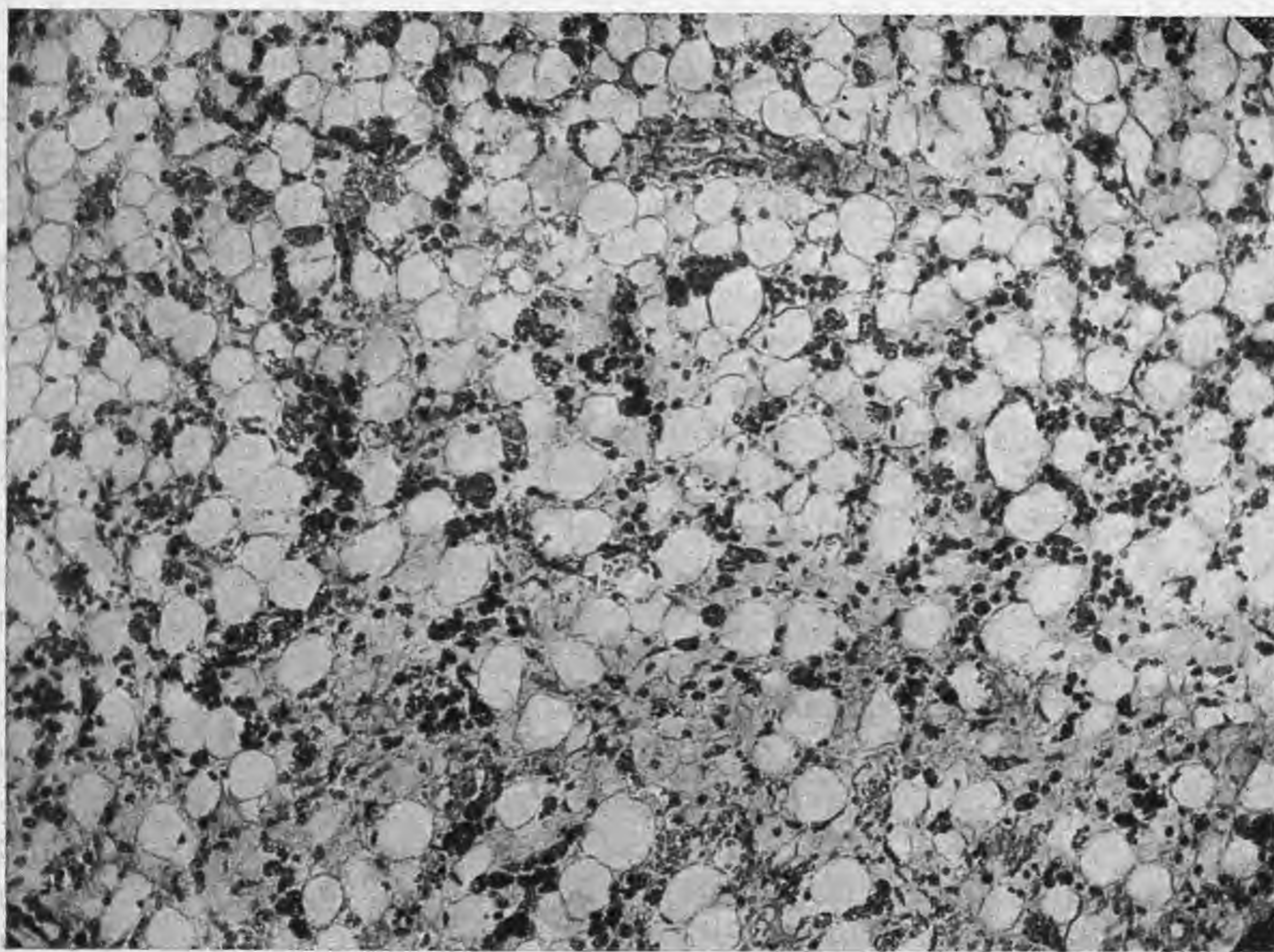



Fig. 6. — Midollo osseo di coniglio sacrificato dopo iniez. endov. di tubercolina e di 2 cc. pro chilo di Thorotrast. (Ob. 5, oc. 3, coloraz. ematossileosina). Estesa metamorfosi grassosa del midollo. Qua e là scarsi residui di parenchima funzionante e cellule del reticolo aumentate di volume cariche di Thorotrast, ben differenziabili dai megacariociti per il loro aspetto finemente granuloso.

midollo (fig. 6). In rapporto a questo maggiore contenuto di grasso, si nota una più o meno spiccata povertà degli elementi della serie bianca e della serie rossa, senza che si possa ammettere una sensibile differenza tra questi; nessuna apprezzabile lesione dei megacariociti. I capillari si presentano fortemente iniettati.

L'esame del *rene*, delle *ghiandole linfatiche*, del *polmone*, non mostrano lesioni apprezzabili, nè presenza di Torio in quantità degna di rilievo.

*
* *

Le considerazioni che si possono fare su queste mie ricerche sono molto importanti, poichè, quantunque i risultati della patologia sperimentale siano spesso contrastanti tra loro per l'interferenza di tanti fattori che qui sarebbe inutile elencare, un fatto emerge indiscutibile, e cioè, che la cellula epatica viene fortemente danneggiata dal torio colloidale.

Ma prima di intrattenerci su questo argomento che costituisce la parte più importante del lavoro, soffermiamoci un po' sui processi di assunzione e di eliminazione del torio da parte dell'organismo, in gran parte ancora molto oscuri. Il Thorotrast, somministrato endovena, in un primissimo tempo (per 8-10 ore) circola col sangue ove si trova sospeso, ed in seguito viene gradatamente e preferibilmente assunto dal sistema reticolo-istiocitario del fegato, della milza, e del midollo osseo; non tutti gli elementi di questo sistema però sembrano partecipare all'assunzione: per esempio, in condizioni normali ed a dosi medie, i follicoli di Malpighi non si caricano della sostanza. Questa, una volta assunta dalla cellula istiocitaria, pare che assai difficilmente possa liberarsene; è quindi lecito pensare che il sistema reticolo-endotelio dei tre organi in parola abbia la funzione di fissare ed annullare, per quanto è possibile, l'azione certamente nociva del torio.

Il processo di eliminazione è ancora quanto mai incerto, e, se esiste, oscuro; mi limiterò quindi ad esporre le deduzioni ipotetiche che logicamente ho potuto trarre dalle mie ricerche; esse fanno infatti molto pensare all'eventualità che il torio venga eliminato per la via epatica. La presenza di elementi istiocitari carichi di torio laddove maggiori sono le lesioni a carico della cellula epatica, la diffusione della necrobiosi delle cellule epatiche di preferenza dalla periferia verso il centro del lobulo, ed i processi necrotici cui queste vanno incontro col tempo, associati alla scarsezza di fatti rigenerativi, sembrerebbero tanti elementi favorevoli per la interpretazione indiretta di una quasi specifica eliminazione del torio attraverso la cellula epatica. Ad avvalorare ancor più questo ipotetico concetto sta anche la mancanza di segni evidenziabili di lesione negli altri due organi immagazzinatori, midollo e milza, quantunque il torio ivi si accumuli in quantità non inferiore al primo e certo superiore alla seconda. Quest'ultimo fatto potrebbe proprio far ritenere che la lesione da torio nel fegato sia determinata dalla lunga durata del processo eliminatorio che riesce dannoso per un elemento così altamente differenziato e quindi delicato, quale la cellula epatica. Con tutto questo però, debbo dire di non avere mai notato torio nei dotti biliari, nè nel lume dei vasi sanguigni efferenti.

Il fatto poi di non aver potuto rilevare dall'esame comparativo dei preparati istologici il minimo accenno apprezzabile ad una diminuzione del carico di torio dopo due mesi dall'introduzione, e la mancanza di segni lesivi nelle cellule della polpa splenica, dei follicoli e del midollo osseo, ci fanno arguire con quanta lentezza sia eliminato il torio dall'organismo. Basterebbe questa semplice constatazione, noi pensiamo, a far sospettare la nocività lontana di tale prodotto, che per di più, risulta avere anche un potere radioattivo.

Tornando ora alle lesioni epatiche, che, come ho potuto chiaramente dimostrare, si sogliono manifestare, sotto dosi press'a poco uguali a quelle usate per l'uomo, con necrosi focali di lobuli o di porzione di lobulo, associate a lesioni degenerative o necrobiotiche di vaste zone o di cellule isolate, dirò che nella descrizione dei miei reperti ho tralasciato quelli degli animali trattati con dosi forti e fortissime, poichè non ho giudicato opportuno riferire dati sperimentali che molto si allontanano dalle condizioni di esperimento di altri autori e, sopratutto, da quelle in cui si verrebbe a trovare l'uomo sottoposto all'inoculazione del prodotto. Dirò solo, a titolo di curiosità, che due conigli iniettati con 14 cc. di Thorotrast pro chilo, non hanno avuto alcun disturbo immediato, ma hanno presentato nei tre mesi consecutivi all'esperimento un notevole dimagrimento. All'esame necroscopico degli organi ipocondriaci, la milza si presentava di color mattone chiaro, molto aumentata di consistenza e di volume; il fegato, sclerotico, anch'esso aveva un colorito pressapoco simile al precedente, ed al taglio in situ, non lasciava sgorgare che scarsa quantità di sangue, in contrasto a quanto avveniva per gli altri conigli, uccisi come questi con embolia gassosa, nei quali, per l'enorme stasi epatica, attraverso la ferita dell'epate usciva tutto il sangue ivi accumulatosi nello stato agonico. L'esame istologico dimostrava una degenerazione grassa e tale una sclerosi diffusa di entrambi gli organi, per cui, specie per la milza, il riconoscimento strutturale era grandemente difficoltato.

Per la lesione epatica prodotta dalle dosi medie di 2 e 3 cc. pro chilo, si potrebbe obbiettare che in gran parte si tratta di lesioni reversibili, ma l'esito della ricerca istologica praticata ad un mese e due di distanza dall'inoculazione, toglie qualsiasi valore all'obbiezione; anzi, giova qui ricordare che gli animali sacrificati in tale epoca presentavano una maggiore estensione delle lesioni degenerative e necrobiotiche con scomparsa delle necrosi a focolaio, senza una manifesta tendenza rigenerativa cellulare. (Ciò del resto è facilmente comprensibile, quando si pensi alla permanenza della causa lesiva).

Altrettanto interessanti sono i referti dei conigli della seconda e terza serie, considerati comparativamente a quelli degli animali di controllo trattati con solo cloroformio o sola tubercolina: da questi, infatti, possiamo dedurre che i processi degenerativi della cellula epatica, prodotti dai due tossici summenzionati, sono decisamente aggravati dal torio colloidale alla dose di 2 cc. pro chilo.

Anche la milza ed il midollo osseo degli animali della terza serie (tubercolina + Thorotrast) presentano modificazioni degne di rilievo. Nella prima infatti, troviamo che, a differenza di tutti gli altri animali sottoposti a somministrazione di Thorotrast, i processi di fagocitosi sono così intensi che ad essi partecipano anche gli elementi istiocitari inclusi nei follicoli di Malpighi; nel midollo, un contenuto di cellule grasse assai spiccato.

Riassumendo, i risultati di queste mie ricerche si possono così sintetizzare:

1) Il Thorotrast, iniettato endovena nell'animale, viene assunto nello spazio di otto-dieci ore dai reticolociti del fegato, della milza e del midollo osseo; l'assunzione non è totalitaria, nel senso che solo raramente parteci-

pano ad essa gli istiociti degli spazi di Kiernan, gli endoteli dei vasi portali del fegato, e gli istiociti del dominio dei follicoli della milza.

2) Somministrato alla dose di 2 e 3 cc. pro chilo nel coniglio, il Thorotrast provoca sempre lesioni epatiche a tipo degenerativo e necrobiotico, ed a volte focolai di necrosi molto evidenti.

3) Le necrosi e le lesioni degenerative e necrobiotiche, prevalenti nelle cellule epatiche della periferia del lobulo, fanno sospettare che il torio assunto dal R. E. venga poi lentissimamente eliminato dalle cellule epatiche, molto sensibili alla sua azione tossica e radioattiva. Il R. E. mostra evidenti segni di sofferenza; si potrà stabilire meglio però questo fatto, con ulteriori e più appropriate ricerche (colorazione vitale).

4) Le lesioni epatiche non possono considerarsi praticamente reversibili, ma bensì proporzionali alla dose ed al tempo che intercorre tra l'iniezione e l'indagine istologica.

5) Il processo di eliminazione è ancora quanto mai oscuro, ma comunque assai lento. Se una via di eliminazione esiste, è probabile, per le ragioni suddette, che abbia sede nel fegato.

6) Esperimenti su animali prima intossicati con inalazioni di cloroformio dimostrano che il Thorotrast, alla dose di 2 cc. pro chilo, aggrava notevolmente le lesioni epatiche precedenti.

7) Se invece del cloroformio si usano iniezioni endovenose di tubercolina, si nota, oltre all'aggravamento dell'alterazione epatica da questa prodotta, una spiccata partecipazione ai processi di fagocitosi degli elementi del reticolo inclusi nei follicoli di Malpighi, ed un notevole aumento delle cellule grasse del midollo osseo.

Siccome le dosi da me usate sono di poco superiori a quelle consigliate per l'uomo, mi riservo di riprendere l'argomento per continuare le esperienze con dosi inferiori, e discutere ampiamente l'opportunità dell'impiego del torio colloidale nella pratica radiodiagnostica umana.

RIASSUNTO.

L'A. ha praticato una serie di ricerche di istopatologia con dosi endovenose di 2 e 3 cc. di Thorotrast pro chilo nel coniglio sano ed intossicato con iniezioni endovenose di tubercolina od inalazioni di cloroformio, ed ha trovato, oltre altri fatti di notevole interesse biologico, focolai di necrosi e lesioni a tipo degenerativo e necrobiotico nel fegato, con aspetto di maggiore gravità negli animali trattati prima con cloroformio o tubercolina.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA E CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI
Direttore: prof. GIUSEPPE SABATINI

Azione degli arsenobenzoli sull'attività epatica.

Dott. MARCO PAZZI DEMURTAS, assistente.

Con l'introduzione nella terapia antiluetica degli arsenobenzoli si sono osservate delle alterazioni, anche profonde del fegato che sembra debbano essere attribuite direttamente all'impiego del nuovo medicamento.

L'interpretazione patogenetica di queste alterazioni apparve ben presto complessa; perchè se teoricamente può sembrare ben distinto il quadro dovuto alla lues epatica da quello dovuto agli arsenobenzoli in pratica si può sospettare che i due fattori etiologici intervengano direttamente o si influenzino a vicenda nel dare la manifestazione morbosa.

L'osservazione clinica, per non ricordare che le lesioni più appariscenti e tipiche dell'intolleranza arsenicale epatica, ha portato ormai un vasto contributo casistico ai cosidetti itteri salvarsanici.

Sono stati osservati con più frequenza che per il passato, e sono state descritte forme immediate e tardive, ne è stata attribuita la causa alle dosi, all'avvicinamento delle iniezioni, al tipo dei preparati arsenobenzoli, si è parlato anche di serie itterogene, ma pur riconoscendo un nesso evidente fra ittero e intervento terapeutico l'interpretazione patogenetica è rimasta delle più oscure e incerte.

Dall'azione tossica arsenicale sostenuta da prima si è passati al concetto diametralmente opposto di epato-recidiva sifilitica beneficata da una intensificazione di cura, almeno per le forme tardive; per le forme recenti si è voluto ammettere una azione a focolaio congestizia, tipo Herxheimer dovuta all'azione medicamentosa su di un organo già leso dall'infezione.

Tali incertezze patogenetiche hanno portato in questi ultimi tempi all'indagine minuta di manifestazioni morbose più lievi del ricambio epatico, alle quali si cercò di risalire per svelare precocemente una azione tossica del medicamento e dedurre pratiche indicazioni. Le indagini valsero a mettere in luce, più che non sia stato fatto prima, precoci lesioni di origine tossico-infettiva, che la sifilide può portare nel parenchima epatico anche all'inizio della generalizzazione dell'infezione, quando clinicamente nulla di sospettabile vi è a questo riguardo. Vi è però una grande discordanza di vedute fra i diversi autori, che mentre alcuni ritengono che l'ittero che si verifica nei sifilitici sia imputabile alla sifilide, altri sostengono il principio che l'ittero che si verifica debba essere considerato come di natura tossica, cioè ritengono che la somministrazione di un medicamento riconosciuto ad azione tos-

sica sull'uomo e sugli animali, porta nel fegato, organo fissatore per eccellenza dei veleni endogeni ed esogeni, delle lesioni epatiche capaci di produrre alterazioni nella biligenesi e quindi itterizia. Fra i diversi autori che negano qualsiasi rapporto fra ittero e infezione luetica e quindi attribuiscono la comparsa dell'ittero in ammalati curati con prodotti arsenobenzoli esclusivamente a tali preparati, Luxzerat è fra i primi. Egli fa infatti l'osservazione che se gli itteri sono precoci, si accompagnano con altri segni di intossicazione che ne giustificano l'origine; se gli itteri sono tardivi la ripresa di un trattamento non porta alla guarigione; non si può quindi parlare di una reazione di Herxheimer.

Stratty, Smith e Baverlus hanno notato 58 casi di intossicazione tardiva in ammalati curati con arzenobenzoli. In una cinquantina di casi hanno notato dei sintomi che dovevano essere messi in rapporto con una turba della funzione epatica e cioè ittero, atrofia del fegato e turbe digestive.

Barnabeo illustra un caso di cirrosi di Laennec formatosi, dopo una cura arsenobenzolica, in un ammalato che non aveva mai presentato disturbi a carico dell'addome, e dimostra come la causa di detta cirrosi sia da addebitarsi esclusivamente all'azione tossica dell'arsenico.

Severin e Heinrischdorff, Abbadici, Natali, Ricke, hanno visto riprodurre il quadro anatomo-patologico dell'atrofia giallo-acuta in seguito a somministrazioni di preparati arsenobenzolici.

Irgang e Sala hanno ricercato in numerosi ammalati di sifilide primaria, secondaria e terziaria l'esistenza di una turba del funzionamento epatico con la reazione di Van den Berg e dell'indice itterico. Hanno notato che in numerosi casi in cui la reazione era negativa e l'indice itterico inferiore a 4 si passava ad una reazione di Van den Berg nettamente positiva e ad un indice itterico superiore a 6 allorquando si trattavano gli ammalati con preparati arsenobenzolici.

Pinard ha visto invece in un sifilitico curato con preparati arsenobenzolici la comparsa di un ittero che egli considerò di natura sifilitica e che migliorò con la continuazione del trattamento arsenicale.

Di uguale avviso è anche Masson, il quale ha condotto in proposito ricerche cliniche e sperimentali in seguito alle quali ha potuto dedurre che gli itteri che si riscontrano nei luetici trattati con preparati arsenobenzolici devono essere in grande parte attribuiti ad una lesione epatica luetica, in quanto che tali turbe funzionali del fegato cedono facilmente ad un trattamento arsenicale per via endomuscolare.

Crosti ha fatto uno studio completo della funzionalità epatica analizzandone i diversi indici sia prima della cura arsenobenzolica che dopo. Dal complesso delle sue ricerche risulta che se è abbastanza evidente che specialmente nel periodo secondario di generalizzazione della sifilide esistono sintomi di deficiente funzionalità epatica lievi, è altrettanto chiaro però che la terapia arsenobenzolica può migliorare queste menomate condizioni di funzione del fegato come può peggiorarle. Le sue ricerche esprimono nel complesso un leggero aumento di disfunzione dopo la cura, con qualche reperto isolato che rende dubbiosi nella sua interpretazione.

Dopo questa breve rassegna delle varie ipotesi e idee portate dai vari au-

tori persiste più che mai l'incerto dilemma: bisogna fare risalire tali sintomi di disfunzione epatica all'uso dei preparati arsenobenzolici, o è per se stessa l'infezione luetica la responsabile dell'instaurarsi di tali disturbi?

Dall'insieme delle ricerche eseguite fino ad oggi e dalle diverse considerazioni che se ne possono trarre, si dovrebbe essere più propensi ad attribuire la comparsa di una disfunzione epatica più all'azione esercitata dagli arsenobenzolici che all'infezione luetica. Sta di fatto che in realtà l'ittero sifilitico con tutti gli altri segni di disfunzione epatica si verificava con una grande rarità prima dell'introduzione nella terapia della sifilide dei preparati arsenobenzolici; in secondo luogo sta il fatto che anche in ammalati sicuramente non luetici e per negatività di anamnesi, di esame obbiettivo, di reazione di Wassermann è comparso un quadro di deficiente funzionalità epatica dopo un trattamento con preparati arsenobenzolici.

Le ricerche di Moriquand e Moul hanno messo in luce la grande affinità dell'arsenico per il fegato, mentre Masson ha dimostrato che il fegato fissa l'arsenico dell'arzenobenzolo elettivamente immediatamente dopo la prima iniezione e che questo potere di fissazione aumenta nella successiva introdu zione di arsenico.

Nell'interpretazione quindi dei disturbi di funzionalità epatica che insorgono in luetici dopo cure arsenobenzoliche si dovrebbe più pensare ad una azione di natura tossica che infettiva.

***

Con il presente lavoro io mi sono per l'appunto proposto di studiare l'azione esercitata dai diversi preparati arsenobenzolici sul fegato, analizzando il comportamento di un indice che, a quanto risulta a me, non era stato preso nella dovuta considerazione: la comparsa o no nel sangue di una lipasi che stesse a testimoniare lo stato di sofferenza del fegato.

È noto che allorquando un organo è leso in modo più o meno profondo, mette in libertà la propria lipasi, che, una volta passata nel circolo sanguigno, è possibile individualizzare sfruttando alcune proprietà insite ad ogni lipasi. Si sa così che per mettere in evidenza in un siero una lipasi di origine epatica, è sufficiente trattare il siero di sangue con del chinino il quale mentre distruggerà il potere lipolitico della lipasi normale del sangue, non avrà alcuna azione inibitrice sulla lipasi epatica, permettendone quindi la differenziazione.

In un mio precedente lavoro mi è stato per l'appunto possibile dimostrare come in seguito alla azione del cloroformio, cioè di una sostanza eminentemente epatotropa, comparisse nel siero di sangue di animali sottoposti alla cloroformizzazione, una lipasi chinino-resistente, assente in condizioni normali, e che stava a dimostrare lo stato di sofferenza in cui veniva a trovarsi il fegato in seguito alla somministrazione del cloroformio.

Valendomi di tale proprietà ho voluto studiare il comportamento della lipasi sanguigna prima e dopo l'introduzione dei vari preparati arsenobenzolici, ricercando l'eventuale comparsa in circolo di una lipasi di origine epatica.

Il metodo seguito si basa sulla modificazione stalagmometrica che avviene in una soluzione di tributirrina allorquando si unisce un siero che contiene una lipasi. Per i dettagli di tecnica rimando al mio precedente lavoro.

Gli esperimenti sono stati eseguiti in un primo tempo sui cani per potere analizzare l'azione dell'arsenobenzolo su un fegato non leso, ed anche per comodità di esperimento, in un secondo tempo sono passato alle ricerche sull'uomo, ricercando però ammalati i quali non presentassero nessuna lesione o disfunzione epatica per non correre il rischio di dovere attribuire all'arsenobenzolo una lesione già preesistente.

Tanto nel primo gruppo di esperienze come nel secondo ho seguito lo stesso procedimento: al cane o all'uomo a digiuno prelevavo il sangue per un primo dosaggio della lipasi normale e per la ricerca di una eventuale presenza di una lipasi chinino-resistente, iniettavo quindi con tutte le cautele richieste per questi casi, per via endovenosa la soluzione di arsenobenzolo stabilita volta per volta; alla distanza di 4-8-12-24 ore ricercavo la presenza di una lipasi chinino-resistente, continuando in caso affermativo i prelevamenti di sangue fino alla scomparsa completa di essa, per ogni campione di sangue stabilivo anche il valore della lipasi senza aggiunta di chinino a titolo di raffronto e controllo.

Nelle tabelle che seguono riporto i risultati della prima serie di ricerche:

Cane N. 1	Potere lipolitico del siero prima								Potere lipolitico del siero dopo 8 ore							
	Senza chinino				Con chinino				Senza chinino				Con chinino			
	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.
Peso: Kg. 16	140	120	117	23	142	141	140	2	141	120	117	24	143	142	141	2
	Potere lipolitico del siero dopo 12 ore								Potere lipolitico del siero dopo 24 ore							
Neoiacol Cgr. 15	142	120	116	26	143	139	138	5	141	120	117	24	143	140	139	4

Cane N. 2	Potere lipolitico del siero prima								Potere lipolitico del siero dopo 3 ore							
	Senza chinino				Con chinino				Senza chinino				Con chinino			
	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.
Peso: Kg. 14	141	120	118	23	142	140	139	3	141	120	118	23	142	140	139	3
	Potere lipolitico del siero dopo 12 ore								Potere lipolitico del siero dopo 24 ore							
Neoiacol Cgr. 30	141	120	117	24	142	138	137	5	143	120	117	25	143	138	136	7
	Potere lipolitico del siero dopo 48 ore															
	141	120	119	22	142	141	140	2								

Cane N. 3	Potere lipolitico del siero prima								Potere lipolitico del siero dopo 8 ore							
	Senza chinino				Con chinino				Senza chinino				Con chinino			
	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.
Peso: Kg. 19	142	120	118	24	143	141	140	3	142	120	117	25	143	140	139	4
	Potere lipolitico del siero dopo 12 ore								Potere lipolitico del siero dopo 24 ore							
Neoiacol Cgr. 30	142	118	116	26	143	139	137	6	141	120	117	24	143	140	139	4

Cane N. 4	Potere lipolitico del siero prima								Potere lipolitico del siero dopo 2 ore							
	Senza chinino				Con chinino				Senza chinino				Con chinino			
	0	60'	90'	diff	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff	0	60'	90'	diff.
Peso: Kg. 24	143	124	120	23	143	142	139	4	142	124	120	22	143	141	139	4
	Potere lipolitico del siero dopo 8 ore								Potere lipolitico del siero dopo 24 ore							
Neoiacol Cgr. 30	144	122	119	25	143	138	135	8	144	125	122	22	143	141	138	5

Cane N. 4-*bis*	Potere lipolitico del siero prima								Potere lipolitico del siero dopo 2 ore							
	Senza chinino				Con chinino				Senza chinino				Con chinino			
	0	60'	90'	diff	0	60'	90'	diff	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.
Peso: Kg. 24	143	123	120	23	143	141	139	4	142	122	118	24	144	140	138	6
	Potere lipolitico del siero dopo 8 ore								Potere lipolitico del siero dopo 24 ore							
Neoiacol Cgr. 15	143	120	117	26	144	139	136	8	144	118	115	29	145	137	135	10
	Potere lipolitico del siero dopo 48 ore								Potere lipolitico del siero dopo 72 ore							
	143	119	116	27	143	138	136	7	143	123	120	23	144	141	139	5

	Potere lipolitico del siero prima								Potere lipolitico del siero dopo 3 ore							
	Senza chinino				Con chinino				Senza chinino				Con chinino			
Cane N. 5	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.
Peso: Kg. 20	140	120	118	22	142	140	139	3	142	120	118	24	141	139	137	4
	Potere lipolitico del siero dopo 8 ore								Potere lipolitico del siero dopo 24 ore							
Neosalvarsan Cgr. 15	143	119	116	26	142	138	136	6	141	112	118	23	142	140	138	4

Cane N. 6 — Peso: Kg. 18 — Neosalvarsan Cgr. 30

Potere lipolitico del siero	Senza chinino 0	60'	90'	diff.	Con chinino 0	60'	90'	diff.
prima	139	119	116	23	143	142	141	2
dopo 2 ore	139	120	118	21	143	141	140	3
dopo 8 ore	139	118	115	24	142	140	138	4
dopo 24 ore	139	16	112	27	142	133	131	11
dopo 48 ore	140	120	118	22	142	140	138	4

Cane N. 7 — Peso: Kg. 20 — Cgr. 45 Neosalvarsan

Potere lipolitico del siero	Senza chinino 0	60'	90'	diff.	Con chinino 0	60'	90'	diff.
prima	142	120	119	23	143	142	141	2
dopo 4 ore	142	120	119	23	143	141	140	3
dopo 8 ore	142	119	117	25	143	140	139	4
dopo 12 ore	143	118	116	27	143	137	135	8
dopo 24 ore	144	120	118	26	144	140	138	6
dopo 48 ore	142	118	117	25	143	140	138	5
dopo 72 ore	142	120	118	24	143	141	140	3

Cane N. 8 — Peso: Kg. 18 — Billon Cgr. 15

Potere lipolitico del siero	Senza chinino 0	60'	90'	diff.	Senza chinino 0	60'	90'	diff
prima	140	121	119	21	141	139	138	3

Potere lipolitico del siero	Senza chinino 0	60'	90'	diff	Con chinino 0	60'	90'	diff.
dopo 3 ore	141	120	117	24	144	141	139	5
dopo 12 ore	141	117	115	26	143	138	136	7
dopo 24 ore	140	114	112	28	141	131	128	13
dopo 48 ore	140	117	114	26	142	133	131	11
dopo 72 ore	139	114	113	26	141	132	130	11
dopo 96 ore	140	123	120	20	142	141	140	2

Cane N. 9	Potere lipolitico del siero	Senza chinino 0	60′	90′	diff	Con chinino 0	60′	90′	diff
Peso: Kg. 16	prima	141	120	118	23	142	140	139	3
	dopo 4 ore	141	120	117	24	142	140	139	3
Billon Cgr. 10	dopo 12 ore	142	119	117	25	143	138	137	6
	dopo 24 ore	142	117	116	27	142	138	135	7
	dopo 48 ore	141	120	118	23	142	139	137	5
	dopo 72 ore	142	120	118	24	143	141	140	3

Cane N. 10	Potere lipolitico del siero	Senza chinino 0	60′	90′	diff	Con chinino 0	60′	90′	diff.
Peso: Kg. 20	prima	144	126	123	21	145	143	141	4
	dopo 2 ore	144	127	123	21	145	141	140	5
Arsenobenz. Pieroni Cgr. 15	dopo 8 ore	144	126	122	22	145	141	139	6
	dopo 24 ore	143	125	123	20	144	141	140	4

Cane N, 11	Potere lipolitico del siero	Senza chinino 0	60′	90′	diff.	Con chinino 0	60′	90′	diff.
Peso: Kg. 18	prima	143	122	120	23	144	142	140	4
	dopo 4 ore	144	123	121	23	144	142	140	4
Arsenobenz. Pieroni Cgr. 45	dopo 8 ore	144	120	118	26	144	140	139	5
	dopo 24 ore	143	123	121	22	144	143	141	3

Cane N. 12	Potere lipolitico del siero	Senza chinino 0	60′	90′	diff.	Con chinino 0	60′	90′	diff.
Peso: Kg. 17	prima	142	120	119	23	143	141	140	3
	dopo 4 ore	143	120	118	25	144	142	140	3
Arsenobenz. Pieroni Cgr. 60	dopo 12 ore	142	119	116	26	144	140	139	5
	dopo 24 ore	144	118	116	28	144	139	137	7.
	dopo 48 ore	143	120	119	24	143	142	140	3

Dal protocollo degli esperimenti risulta come i preparati presi in esame siano stati il Neoiacol, il Neosalvarsan, il Billon e l'Arsenobenzolo Pieroni; esaminando i singoli casi si osserva che a seconda della quantità di arsenobenzolo iniettato e a seconda della qualità compare nel sangue una lipasi chinino-resistente che scompare dopo un certo periodo di tempo.

Nei cani iniettati con Neoiacol una lipasi chinino-resistente compare solamente quando si raggiunge la dose di trenta centigrammi, e scompare in media dopo circa ventiquattro ore dall'introduzione del farmaco.

È degno di considerazione il comportamento della lipasi chinino-resistente nei casi n. 4 e 4 bis. Si tratta di un cane al quale fu iniettato il Neoiacol in dose di 30 centigr. Vediamo che dopo 8 ore il potere lipolitico del siero con chinino sale ad un valore rappresentato da un numero di 8 gocce, dopo 24 ore tale valore si abbassa a 5 goccie dimostrando quindi la tendenza a scomparire del tutto. Dopo tre giorni dalla introduzione del farmaco allo stesso cane, nel quale l'esame di controllo eseguito prima aveva dimostrato l'assenza di ogni lipasi chinino-resistente, viene iniettata per via endovenosa una soluzione di Neoiacol contenente 15 centigr. di polvere. Assistiamo a questo fatto importantissimo: mentre avevamo visto che la quantità di 15 centigr. non produceva nessuna modificazione degna di nota, in questo caso per il solo fatto che tre giorni prima era stato introdotto già del Neoiacol, compare una lipasi chinino-resistente il cui valore raggiunge il massimo dopo 24 ore dall'introduzione del farmaco, che è presente, sebbene in grado minore anche dopo 48 ore, e che tende a scomparire dopo un intervallo di tempo di ben 72 ore.

Negli esperimenti eseguiti adoperando i preparati Neosalvarsan, e, Arsenobenzoli Pieroni vediamo che su per giù il potere lipolitico del sangue si comporta in maniera quasi analoga. Aumentando la dose di farmaco aumenta in modo quasi parallelo la quantità di lipasi chinino-resistente.

Un quadro un po' diverso abbiamo invece riscontrato dopo l'introduzione del preparato Billon. Per una dose di appena 15 centigr. compare nel sangue una lipasi chinino-resistente che dopo avere raggiunto un massimo dopo 24 ore, massimo non raggiunto nemmeno con dosi più forti degli altri preparati, persiste in quantità elevata anche dopo 24 ore e 72 ore e scompare solamente alla novantesima ora.

In un secondo cane fu ridotta la quantità di Billon a 10 centigr. nonostante ciò compare ugualmente una lipasi chinino-resistente che raggiunto il massimo dopo 24 ore tende a scomparire verso la quarantottesima ora.

Da quanto ho detto fin'ora, risulta quindi che in seguito alla somministrazione di preparati arsenobenzolici, compare nel sangue una lipasi chinino-resistente che presenta dei valori più o meno alti a seconda del farmaco e della quantità iniettata.

Che la lipasi chinino-resistente sia di natura epatica non vi dovrebbe essere alcun dubbio, e quindi sarebbe più che logico interpretare tale presenza come l'espressione dello stato di sofferenza in cui viene a trovarsi il fegato in seguito all'introduzione dei suddetti farmaci.

Prima però di passare ad esaminare i risultati ottenuti nel secondo ciclo di esperienze sull'uomo voglio riprendere in esame una questione a cui avevo già accennato nel mio precedente lavoro sull'azione del cloroformio,

in quanto che nelle presenti ricerche potrebbe con maggiore interesse essere chiamata in causa.

Dato che molte volte, come ho già accennato all'inizio del lavoro, compare in seguito all'uso di preparati arsenobenzolici, uno stato itterico più o meno intenso, si potrebbe prospettare l'ipotesi, seguendo i risultati ottenuti da vari AA., che la lipasi chinino-resistente che io ho trovato nelle presenti ricerche, non sia di provenienza epatica, ma sia dovuta ad una trasformazione della lipasi normale del sangue per opera di un eventuale aumento della quantità della bile nel sangue.

Secondo Avellone, infatti, la lipasi chinino-resistente che si trova negli stati itterici sarebbe dovuta al fatto che i sali degli acidi biliari, ossia il glicolato e tauricolato di sodio, che si trovano in questi casi in quantità maggiore nel sangue, sarebbero capaci di neutralizzare l'azione inibitrice che il chinino esercita sulla lipasi del siero; avverrebbe quindi in definitiva che la lipasi chinino-resistente che si trova in seguito all'introduzione di arsenobenzolo non sarebbe altro che la lipasi del siero che ha aumentato la resistenza al chinino.

Per dimostrare però che le cose non vadano in una maniera così semplice sono sufficienti alcune considerazioni.

Come hanno fatto i suddetti autori per avere nel cane un aumento della quantità della bile nel sangue, quale metodo cioè hanno seguito?

Avellone è ricorso all'intossicazione dei cani con fosforo ed ha osservato che nel siero di tali cani, dopo una lunga somministrazione di fosforo che portava a morte i cani, compariva una lipasi chinino-resistente, che mancava all'inizio dell'esperimento e contemporaneamente aumentava la quantità di bile nel sangue; siccome in esperimenti eseguiti in vitro l'A. ha visto che la

Numero	Malattia	Con chinino				Senza chinino			
		0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.
1	Ittero infettivo	146	145	144	2	141	133	131	10
2	Ittero da occlusione. (Calcolo - Operazione).	145	143	142	3	142	118	114	28
3	Ittero infettivo	139	137	136	3	138	116	114	24
4	Ittero da cancro dello stomaco e metastasi epatica. (Autopsia).	139	133	131	8	138	126	124	14
5	Ittero infettivo	141	139	138	3	138	124	122	16
6	Ittero infettivo	141	140	139	2	139	122	120	19
7	Ittero da insufficienza epatica. (Ascesso - Operazione).	139	135	133	6	138	120	118	20
8	Ittero emolitico	139	138	137	2	140	120	118	22
9	Ittero da occlusione. (Calcolo - Operazione).	142	140	139	3	141	121	119	22
10	Ittero da cancro dello stomaco e metastasi epatica. (Autopsia).	141	135	134	7	141	127	125	16

bile esercita una notevole azione sul potere lipolitico del siero di sangue, la cui lipasi sembra essere sottratta all'azione inibitrice del chinino, sembrava ovvio al suddetto A. ammettere che l'aumento della lipasi chinino-resistente nel sangue degli animali cronicamente intossicati fosse dovuto allo stato d'ittero che si verificava durante l'intossicazione.

L'osservazione che invece si può fare contro tale teoria è molto semplice: quando l'A. avvelena i cani con fosforo, cioè con un preparato che va in massima parte a fissarsi sul fegato, è vero che produce uno stato itterico ma contemporaneamente produce al parenchima epatico una lesione di cui l'ittero è la migliore manifestazione, ragione per cui passa nel siero la lipasi che tale organo conteneva; mi sembra in definitiva che sia più logico pensare ad una immissione in circolo piuttosto che ad una trasformazione di lipasi; è vero che rimane il suffragio del dato sperimentale, ma noi sappiamo che le reazioni si svolgono molto diversamente a seconda che avvengano in vitro o in vivo; e per non andare troppo lontano si può trarre un esempio dallo studio di una proprietà del potere lipolitico del siero.

Avellone e Damiani in seguito al risultato dei loro lavori vengono alla conclusione che nell'organismo umano vivente, il potere di scissione del plasma verso la tributirina non viene modificato per l'introduzione in circolo di chinino in dosi di mmgr. 30-85 per cento centimetri cubici di sangue, mentre in vitro il chinino alle stesse dosi, esercita la sua azione inattivatrice, tanto se aggiunto al siero, quanto al plasma o al sangue intero reso incoagulabile; lo stesso quindi si potrebbe dire per ciò che riguarda l'azione inibitrice dei sali contenuti nella bile a seconda che questi agiscano in vivo o in vitro.

Ad ogni buon conto io ho voluto eseguire dei dosaggi di lipasi ricercando tanto la lipasi normale che quella chinino-resistente, in sieri di ammalati che presentavano degli itteri di varia natura.

Dai casi riportati si vede che non in tutti i sieri è presente la lipasi chinino-resistente, ma questa è presente solamente in quei casi in cui l'ittero era l'espressione di una lesione epatica che fu possibile convalidare in tutti i casi o con il reperto operatorio o con l'indagine anatomo-patologica, mentre negli altri fu di ausilio o il decorso clinico o l'atto operativo.

Bisogna quindi concludere che la presenza della lipasi chinino-resistente nel sangue dei cani trattati con prodotti arsenobenzolici non deve essere fatta risalire ad una semplice trasformazione della lipasi normale del sangue per opera dei sali biliari, ma è la conseguenza diretta di una alterazione epatica prodotta dal medicamento.

L'esame degli esperimenti condotti sul materiale umano non fanno che confermare i dati ottenuti negli esperimenti sui cani; l'unica osservazione che è possibile fare riguarda la quantità di medicamento necessario per fare comparire la lipasi chinino-resistente, quantità che logicamente deve essere superiore a quella adoperata nei cani in quanto che in questi fu iniettata. in proporzioni al peso, una quantità di arsenobenzolo maggiore che non nell'uomo.

Un'altra osservazione che desidero fare si ricollega alla presunta azione dei sali biliari sulla lipasi normale del siero. In nessuno, dei casi su riportati avvenne ittero, mentre comparve dopo somministrazione di adeguata quantità di arsenobenzolo la lipasi chinino-resistente.

Caso N. 1	Potere lipolitico del siero prima								Potere lipolitico del siero dopo 4 ore							
	Senza chinino				Con chinino				Senza chinino				Con chinino			
	0	60'	90'	diff	0	60'	90'	diff	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.
Neosalvarsan Cgr. 15	141	120	118	23	147	146	145	2	141	121	118	23	142	140	139	3
	Potere lipolitico del siero dopo 12 ore								Potere lipolitico del siero dopo 24 ore							
	140	121	118	22	143	142	140	3	140	120	117	23	140	139	138	2

Caso N. 2	Potere lipolitico del siero prima								Potere lipolitico del siero dopo 8 ore							
	Senza chinino				Con chinino				Senza chinino				Con chinino			
	0	60'	90'	diff	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.
Neosalvarsan Cgr. 30	141	120	118	23	143	142	141	2	142	120	118	24	142	140	139	3
	Potere lipolitico del siero dopo 24 ore															
	140	120	118	22	142	141	140	2								

Caso N. 3	Potere lipolitico del siero prima								Potere lipolitico del siero dopo 8 ore							
	Senza chinino				Con chinino				Senza chinino				Con chinino			
	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.
Neosalvarsan Cgr. 45	140	120	118	22	142	141	140	2	141	120	118	23	142	141	140	2
	Potere lipolitico del siero dopo 24 ore								Potere lipolitico del siero dopo 48 ore							
	141	118	116	25	142	137	135	7	141	120	118	23	142	140	139	3

Caso N. 4	Potere lipolitico del siero prima								Potere lipolitico del siero dopo 8 ore							
	Senza chinino				Con chinino				Senza chinino				Con chinino			
	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff	0	60'	90'	diff.
Cgr. 45 Neosalvarsan	142	120	118	24	143	141	140	3	143	120	118	25	143	141	140	3
	Potere lipolitico del siero dopo 24 ore								Potere lipolitico del siero dopo 36 ore							
	143	119	116	27	144	140	138	6	141	120	118	23	142	141	140	2

Caso N. 5	Potere lipolitico del siero prima								Potere lipolitico del siero dopo 12 ore							
	Senza chinino				Con chinino				Senza chinino				Con chinino			
	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.	0	60'	90'	diff.
Neosalvarsan Cgr. 60	142	121	120	22	142	141	140	2	141	120	119	22	142	141	140	2
	Potere lipolitico del siero dopo 24 ore								Potere lipolitico del siero dopo 36 ore							
	142	119	118	24	141	137	135	6	142	118	116	21	142	136	135	7
	Potere lipolitico del siero dopo 48 ore															
	142	120	119	23	142	140	139	3								

Possiamo quindi concludere che in seguito alla introduzione nel circolo sanguigno tanto del cane come dell'uomo, di preparati arsenobenzolici, compare nel siero di sangue una lipasi che manca in condizioni fisiologiche.

Data la natura di tale lipasi di essere resistente al chinino deve essere interpretata di provenienza epatica, venendo a mancare i dati per potere ammettere una trasformazione della lipasi normale per opera dei sali biliari.

L'azione tossica dei preparati arsenobenzolici è in diretta proporzione con la quantità di medicamento iniettato, e persiste in generale anche per le dosi massime da due a tre giorni.

È di somma importanza distanziare in modo adeguato le varie dosi fra loro per impedire l'azione di accumulo e per dare tempo al fegato di riprendere la sua normale funzione lesa in vario modo dall'azione dell'arsenobenzolo.

I vari preparati arsenobenzolici sperimentati hanno, ad eccezione del Billon, dimostrato un uguale potere tossico.

RIASSUNTO.

L'A., prendendo in esame l'azione che i vari preparati arsenobenzolici, esercitano sulla funzione ed attività epatica, conclude che l'azione tossica che questi esercitano è in diretta proporzione con la quantità di medicamento iniettato, e varia in maniera più o meno accentuata in dipendenza del preparato preso in esame.

BIBLIOGRAFIA.

1926 Avellone. *Rivista di patologia sperimentale.*
1926 Avellone e Dominici. Rivista di patologia sperimentale.
1927 Barnabeo. Soc. Med. chirurg. Osped.
1924 Crosti. Giornale ital. malattie della pelle e veneree.
1930 Irgang e Sala. Arch. of. Derm. and. Syphil.
1926 Landau e Held Annales de Medicine.
1926 Luxzerat. Thès de Paris.
1925 Masson. Paris Médical.
1925 Masson. Thèse de Strasbourg.
1930 Pazzi Demurtas. Biochimica e Terapia Sperim.
1928 Pinard. Presse Médicale.
1920 Stratty-Smith-Boverlus. The Lancet.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI CATANIA
Direttore: Prof. GIOVANNI DI GUGLIELMO.

Sindrome di Ayerza ed arteriosclerosi del piccolo circolo.

DOTT. SAVERIO SIGNORELLI.

L'arteriosclerosi del piccolo circolo è stata oggetto in questi ultimi anni di numerosi studi anatomo-istologici e clinici.

Gli AA. distinguono una forma primitiva o criptogenetica (Costa) ed una forma secondaria. La prima, assai rara, si presenterebbe in individui giovani, senza precedenti morbosi a carico del cuore o dell'apparato respiratorio, mentre la forma secondaria più frequente negl'individui adulti, sarebbe sempre la conseguenza di una malattia cronica polmonare o di un vizio cardiaco.

L'arteriosclerosi primitiva ed isolata dell'arteria polmonare descritta in Italia per primo da Dionisi e poi ampiamente studiata da Frugoni, Mattirolo, Gamna, ecc. presenta il quadro anatomico di un'endo arterite sul tipo di quella dei comuni processi arteriosclerotici del grande circolo. Nei piccolissimi rami intraparenchimali prevalgono i processi iperplastici su quelli degenerativi e si può spesso arrivare all'obliterazione completa del lume vasale. Su questa tendenza obliterante dei piccoli rami è stata particolarmente fermata l'attenzione di alcuni Autori (Monckeberg, Gamna, ecc... , che ne hanno fatto la caratteristica anatomica della forma morbosa. I grossi tronchi non sono colpiti o lo sono in modo lieve relativamente alla gravità delle lesioni dei rami piccoli e medii. Nei casi che la letteratura riporta diagnosticati dagli AA. come forme primitive, di rado, si trova la lesione veramente isolata dall'arteria polmonare (casi di Crudeli, Dionisi, Kitamura, Cassarini, Guccione, ecc.) ma più spesso si hanno concomitanti reperti di lesioni pleuro-polmonari o cardiache che, in base alla entità dei due processi, sono considerati o come secondari alla primitiva lesione vascolare o addirittura indipendenti da questa (casi di Hart, Klobs, Monckeberg, Mattirolo, Gamna, Schiassi, ecc.).

Numerose sono le ipotesi etio-patogenetiche sull'arteriosclerosi primitiva della polmonare. Fra tutte, quella che ha avuto più fortuna è stata l'ipotesi di un'etiologia luetica, sostenuta specialmente dagli AA. argentini a proposito della così detta malattia di Ayerza-Arrillaga, che secondo Escudero ed Arrillaga consiste in un processo luetico che colpisce elettivamente il sistema bronco-polmonare ed il territorio vascolare del piccolo circolo, ed in cui, secondo il concetto più recente di Arrillaga, le lesioni vascolari sarebbero primitive rispetto a quelle polmonari. Però le lesioni vascolari anche nei casi di Escudero e di Arrillaga restano sempre quelle di un processo arteriosclerotico, ad eccezione di un caso pubblicato dall'Arrillaga insieme ad Elizalde in cui fu messo in evidenza il treponema pallido nel tessuto polmo-

nare e nelle pareti dell'arteria polmonare. Ma si trattava di un caso in cui oltre ad un processo ateromatoso diffuso c'era un'aneurisma sacciforme della branca sinistra dell'arteria polmonare, broncopolmonite sifilitica con bronchiectasie e sclerosi del tessuto polmonare, quindi una forma di grave affezione sifilitica di tutto l'apparato respiratorio dal cui reperto anatomico non può essere tratto nessun indizio circa la localizzazione primitiva del treponema nelle pareti dell'arteria polmonare, e tanto meno può servire per sostenere che anche negli altri casi di arteriosclerosi del piccolo circolo osservati dallo stesso Arrillaga, in cui non esisteva nessun segno di sifilide polmonare nè arteriosa, nè bronchiale, nè parenchimale, si dovesse invocare per analogia un'etiologia luetica a spiegazione di processi nettamente arteriosclerotici.

Lo stesso può dirsi dei casi di Scott Warthin e di Cheney che presentarono l'esistenza di lesioni luetiche e di spirochete nelle ramificazioni dell'arteria polmonare in soggetti con vaste lesioni gommose nei bronchi e nel parenchima polmonare.

Questi pochi casi non hanno niente di comune dal punto di vista anatomo-istologico con quelli di arteriosclerosi della polmonare ai quali gli AA. vorrebbero assomigliarli e giustamente il Gamna e la maggioranza degli Autori successivi li respingono dal gruppo come casi banali di arterite luetica.

Del resto nessuna particolare disposizione esiste nei luetici ad ammalare di arteriosclerosi del piccolo circolo, nè si può invocare il conforto della reazione di Wassermann che nella maggioranza dei casi è stata negativa.

Fra le altre ipotesi etiopatogenetiche qualche autore ha dato importanza all'alcoolismo (Kitamura), ad un'infezione tubercolare lieve (Lenoble) a fattori multipli tossi-infettivi (Jennike).

Benedetti e De Castro si appoggiano al concetto di Monkeberg pensando ad un'anomalia strutturale congenita della parete vasale su cui agirebbero fattori multipli.

Costa con una critica serrata e convincente dei vari casi pubblicati ne riporta molti alla forma secondaria, e per quei pochi nei quali per mancanza o insufficienza di elementi si deve accettare il concetto di primitività della lesione arteriosa, propone il termine di « criptogenetici » finchè non sarà fatta più luce sulla loro vera natura.

Lo studio clinico di questa rara forma morbosa comincia con Posselt ed in Italia con Frugoni (1912); secondo questi AA. e gli altri che successivamente si sono occupati dell'argomento (Mattirolo, Gamna, Signorelli, Pezzi, Benedetti e De Castro, Zagari, Schiassi, ecc.) il quadro sintomatologico, dell'arteriosclerosi primitiva dell'arteria polmonare è rappresentato da un colorito cianotico caratteristico (color feccia di vino) che non si accompagna a dispnea (Frugoni), ipertrofia cardiaca specialmente a carico del cuore destro, in assenza di lesioni valvolari, dolori toracici accessionali a sede precordiale distinguibili dall'angor anginoso per la stessa definizione datane dal Posselt di « ipercianosi intermittente dolorosa angiosclerotica adispnoica », e poliglobulia. Questi i segni principali che danno nel loro insieme la sindrome clinica completa ma il cui apprezzamento diagnostico differenziale diventa di estrema difficoltà specialmente quando si presentano isolati ed in individui sofferenti contemporaneamente di malattie cardiache o polmonari

(Signorelli, Pezzi). Altri sintomi che si possono riscontrare sono: emottisi profuse e recidivanti (Frugoni), dita ippocratiche, ipersonnia, ipofonesi dolorosa in corrispondenza del secondo spazio intercostale di sinistra (Frugoni), soffio sistolico da insufficienza relativa della tricuspide, ecc.

Il decorso è piuttosto lento, l'esito sempre letale per asistolia destra può avvenire anche dopo qualche anno dalla comparsa dei sintomi.

L'arteriosclerosi secondaria del piccolo circolo è più frequente nell'età adulta, ma può riscontrarsi in tutte le età, si accompagna al fattore causale: bronchite cronica, tubercolosi polmonare, pleurite cronica adesiva, vizi mitralici, ecc.

Tutti questi stati morbosi, i cui sintomi bisogna che risalgano a prima che insorgessero i disturbi da arteriosclerosi della polmonare e che al tavolo anatomico devono presentare un'entità di lesioni tale da giustificare come secondarie le lesioni vascolari, contribuiscono in genere al determinismo di processi ateromatosi nell'ambito del piccolo circolo, creando uno stato di ipertensione la cui risultante pratica è la stessa sia che il fattore ipertensivo risieda in processi che compromettono i meccanismi di elasticità e di aspirazione polmonare (pleuriti croniche, cirrosi polmonari, ecc.) sia che risieda in un'ostacolo al normale scarico delle vene polmonari (vizi mitralici) (Costa). Ma la semplice ipertensione non basta a spiegare l'insorgenza del processo ateromatoso poichè se così fosse noi dovremmo riscontrare la sclerosi della polmonare molto più spesso di quanto in realtà non si veda, quindi accanto al fattore determinante è stato ammesso un fattore predisponente che risiederebbe in un'anomalia costituzionale congenita delle pareti dell'arteria polmonare (Benedetti e De Castro, Giuffrida).

Un particolare interesse tra i fattori causali che possono dare un processo di arteriosclerosi secondaria del piccolo circolo, merita la sifilide polmonare. Specialmente perchè dagli autori argentini (Escudero, Arrillaga, Brachetto, Brian, ecc.) si è voluto dare importanza alla coesistenza delle due lesioni, arteriosclerosi del piccolo circolo e sifilide polmonare per isolare una speciale malattia che porta il nome di malattia di Ayerza-Arrillaga. Ayerza nel 1901 descriveva la sua ormai classica « sindrome dei cardiaci neri » corrispondente a quella tracciata dagli AA. successivi per l'arteriosclerosi primitiva della polmonare (cianosi intensa, ipertrofia cardiaca dominante nel ventricolo destro e poliglobulia) con la differenza che si presenta in individui affetti da croniche lesioni polmonari, e la interpetrava come la fase iposistolica o d'insufficienza del ventricolo destro in rapporto ad un'affezione cronica dell'apparato respiratorio.

Escudero nel 1905 metteva in rapporto la sindrome dei cardiaci neri con una sclerosi diffusa dell'arteria polmonare, e successivamente avendo riscontrato lesioni gommose nei polmoni di un cardiaco nero affermava che tanto le lesioni bronchiali quanto quelle vascolari sono di natura luetica.

Arrillaga nel 1912 accettava il concetto della natura luetica delle affezioni polmonari dei cardiaci neri, ma mentre in un primo tempo, seguendo le vedute di Ayerza, considerava le lesioni vascolari conseguenti a quelle bronchiali, successivamente (1922) sosteneva che l'arteria polmonare è colpita dal processo luetico primitivamente, e la bronchite cronica non sarebbe che una conseguenza del disturbo circolatorio.

Ho già fatto cenno a proposito dell'etiopatogenesi dell'arteriosclerosi primitiva ai lavori di Escudero ed Arrillaga, ed alla poca importanza, che essi hanno per dimostrare la esistenza di un vero rapporto tra sifilide e lesioni arteriosclerotiche della polmonare. Tanto più che gli stessi AA. hanno osservato numerosi casi di arteriosclerosi del piccolo circolo in cui mancava ogni segno d'infezione luetica, e si basano solo su qualche raro caso in cui coesistevano le due lesioni per riportarli tutti alla stessa etiologia.

Anche autori recenti (Ajello) parlano di malattia di Ayerza Arrillaga pura in casi in cui hanno riscontrato al tavolo anatomico una sifilide broncopolmonare ed un'arteriosclerosi del piccolo circolo, processi da considerarsi nettamente distinti sia come localizzazione, sia come tipo di lesione, seppure coesistenti nello stesso individuo. Ora non so perchè si debba negare alla sifilide bronchiale e polmonare lo stesso valore di fattore causale che possono avere nel determinismo di un'arteriosclerosi del piccolo circolo le altre malattie dell'apparato respiratorio a carattere cronico, tanto più che, come ho già detto, non risulta dalla letteratura nessuna particolare disposizione dei luetici ad ammalare di arteriosclerosi primitiva o secondaria dell'arteria polmonare. Sono pertanto d'accordo con Benedetti e De Castro nel riconoscere che la così detta malattia di Ayerza Arrillaga sia da ascrivere fra le forme di arteriosclerosi della polmonare secondaria e non vedo il perchè se ne debba fare un'entità nosografica a sè quando un processo sifilitico polmonare si può trovare associato ad un processo arteriosclerotico del piccolo circolo allo stesso modo come una bronchite cronica di altra natura, una pleurite adesiva, un processo tubercolare od un vizio cardiaco.

Il quadro anatomo-istologico dell'arteriosclerosi polmonare secondaria è quello di un processo ateromatoso che è a tipo degenerativo nei rami grossi e medi, mentre è a tipo iperplastico nei rami piccoli. Circa la localizzazione del processo secondo alcuni AA. (Hart, Rattone) la lesione ateromatosa colpirebbe principalmente i rami extra polmonari, e secondo altri (Lambry, Giroux) sarebbero colpiti soltanto i grossi tronchi nella forma secondaria a lesioni dell'apparato respiratorio, mentre nell'arteriosclerosi della polmonare secondaria a cardiopatia il processo si estenderebbe anche ai piccoli rami.

Ma le numerose osservazioni di Costa hanno potuto dimostrare che sempre il processo ateromatoso s'inizia nei piccoli rami e da questi si diffonde in direzione opposta a quella della corrente sanguigna, ad eccezione della forma senile rientrante nel quadro di un'arteriosclerosi generalizzata in cui si possono avere gravi alterazioni limitate al tronco principale ed alle grosse diramazioni dell'arteria polmonare.

Il meccanismo fisio-patogenetico per cui la lesione colpisce prima i ramuscoli intrapolmonari sarebbe secondo Costa e Giulianini spiegato dal fatto che sono le arteriole precapillari a subire la fatica di un maggior lavoro tutte le volte che viene a stabilirsi una stasi o comunque una difficoltà del circolo capillare polmonare. A conferma di ciò sta l'osservazione di Giulianini che in un cardiopatico con arteriosclerosi della polmonare ha potuto stabilire che il processo ateromatoso nelle arteriole precapillari è più intenso nelle regioni basilari, cioè là dove maggiore è la stasi capillare.

Quindi dalla osservazione anatomo-patologica delle lesioni vascolari non può trarsi nessuna differenza tra forme primitive e secondarie di arterioscle-

rosi della polmonare, essendo identico il tipo delle lesioni ed uguale la localizzazione del processo morboso. A differenziare le due forme da un punto di vista strettamente anatomico non resta che l'apprezzamento della intensità delle lesioni cardiache o polmonari che si accompagnano al processo arteriosclerotico, e ben si capisce come questo criterio possa essere fallace se si pensa che anche le forme di arteriosclerosi della polmonare così dette primitive si accompagnano quasi sempre, se non sempre, a lesioni specialmente polmonari ma qualche volta anche cardiache. Ed ancor più il criterio sarà incerto se teniamo presente che in fondo, anche volendo fare una distinzione anatomica delle due forme in base alle sole lesioni arteriose, non abbiamo altro elemento differenziale che la diffusione delle lesioni stesse essendo nella forma così detta primitiva colpiti quasi esclusivamente i rami medi e piccoli mentre è più facile riscontrare una maggiore diffusione, fino ai grossi tronchi nelle forme secondarie; infatti in base a questi criteri si avrebbe: la forma primitiva in individui più giovani con lesioni cardo-polmonari più lievi e lesioni vascolari meno estese; e la forma secondaria in individui più vecchi con lesioni cardio-polmonari di maggiore entità e con lesioni vascolari più estese. Il che sempre dal punto di vista anatomo-patologico può benissimo fare considerare la seconda forma come uno stadio più avanzato della prima.

Anche dal punto di vista clinico si può dire che non esiste nessuna differenza tra forme primitive e secondarie se si eccettua il criterio dell'età e della gravità dei disturbi da lesioni concomitanti.

Questi in breve i dati che risultano dalla letteratura recente sull'argomento e che ho voluto riassumere in una rapida rassegna critica per poterne trarre quelle considerazioni pratiche che mi permetteranno di considerare il mio caso come tipico ed istruttivo per una concezione più univoca dell'arteriosclerosi del piccolo circolo e della sindrome clinica che ne deriva.

Caso clinico. — Cas. Amedeo, di a. 45, da Termini Imerese, domiciliato a Catania, di professione bracciante. Entrato in Ospedale il 31-III-1932, Sala V, letto N. 1.

Anamnesi familiare: Il padre morì a 64 anni per asma bronchiale. La madre, di anni 72 è vivente e sana. Il paz. ha un fratello e due sorelle che godono buona salute. Un fratello è morto durante la guerra per cangrena da congelamento.

Anamnesi personale remota: Nato a termine da parto eutocico ebbe allattamento materno. Dentiz., deambul. e favella in epoca fisiologica. Sviluppo fisico e psichico regolare. A due anni sofferse nefropatia durata circa 45 giorni. A sei anni morbillo. A 7 anni adenite suppurata alla reg. inguinale sinistra per cui fu necessario l'intervento chirurgico. A 19 anni contrasse infezione luetica di cui fu curato per circa sei mesi con iniezioni di bijoduro di mercurio e calomelano.

Idoneo alla leva militare fu arruolato in fanteria e prestò servizio per due anni consecutivi. In tale periodo fu ricoverato per 40 giorni nell'Ospedale Militare di Padova per catarro bronchiale, ed in seguito a quest'episodio morboso fu dichiarato inabile alle fatiche di guerra e mentre prima aveva fatto parte della fanfarra del reggimento, fu passato ai magazzini vestiario.

Tornato a casa il p. ha sempre sofferto, specialmente nelle stagioni invernali di facile catarro bronchiale con tosse accompagnata da espettorato siero-mucoso, mai emottoico, accusando spesso dolori diffusi alle masse muscolari specialmente degli arti, e durante i colpi di tosse vaghi dolori al torace. Di tanto in tanto ha ripreso la cura antiluetica (bijoduro di mercurio; ioduro di potassio).

A 28 anni contrasse matrimonio con donna sana. La moglie, che gode tuttora ottima salute, non ha avuto alcuna gravidanza.

Richiamato sotto le armi nel 1915, a causa della bronchite cronica fu assegnato ai servizi presidiarii e vi rimase per tutto il periodo della guerra.

Dopo il congedo ha sempre fatto il faticante di cucina nei ristoranti. Il paziente riferisce di essere stato sempre di colorito molto bruno e solo in quest'ultimo anno si sarebbe accorto di un'accentuazione del normale colorito scuro del volto e delle labbra.

Di carattere tranquillo è sempre stato modico mangiatore, discreto bevitore e fumatore.

Anamnesi personale prossima: circa venti giorni prima dell'ingresso in Ospedale, senza causa apprezzabile il p. cominciò ad avvertire notevole aumento della tosse sempre accompagnata da abbondante espettorato siero-mucoso, con accentuazione dei dolori toracici specialmente in sede precordiale, e marcata astenia tanto da essere costretto ad abbandonare il lavoro.

Fattosi visitare dallo stesso sanitario che ventisei anni fa lo aveva curato della primitiva infezione luetica, questi riscontrava aumento di volume del fegato ed istituiva energica terapia arsenobenzolica che è stata così condotta: tre iniezioni endovenose di Neosalvarsan (0,10, 0,15 e 0,30) a distanza di cinque giorni l'una dall'altra ed alternate con iniezioni di bijoduro di mercurio. Ma essendosi durante tale cura accentuati i disturbi generali, specialmente l'astenia, ed essendo comparsi edemi agli arti inferiori si è deciso a chiedere il ricovero in Ospedale. Pare che un esame delle urine fatto prima dell'inizio della terapia arsenobenzolica non avesse dato nessun rilievo patologico.

Subiettivamente: il paziente accusa solo malessere generale ed astenia.

Dati obbiettivi: normotipo, denutrito, di colorito bruno con cianosi intensa del volto e delle mani. Decubito indifferente, preferito il supino ed il laterale destro. Facies torpida. Sensorio depresso ma bene orientato. Sensi normali se si eccettua lieve ipoacusia bilaterale. Sistema cutaneo indenne con sist. pilifero ben sviluppato. Micropoliadenia alle due regioni inguinali. Cicatrici da pregressa adenite alle regioni inguinale sinistra e latero-cervicale sinistra. Sistema scheletrico normale. Muscolatura tonica e trofica.

Capo: mobile in tutti i sensi, indolente sia spontaneamente che alla pressione. Globi oculari in lieve esoftalmo. Sopraciglia folte. Iperpigmentazione delle palpebre superiori. Pupille isocoriche, normalmente reagenti alla luce ed all'accomodazione. Labbra e mucosa buccale di colorito intensamente cianotico. Segni di gengivite diffusa con dentatura in buone condizioni. Nulla a carico del retrobocca e faringe. Motilità mimica normale.

Collo: cilindrico, tozzo, con evidente pletora giugulare; non polso venoso. Gl'impulsi carotidei non sono molto evidenti.

Torace: quadrato, simmetrico con angolo del Louis non sporgente. Angolo epigastrico retto. Tipo di respiro prevalentemente addominale. Respiri 24. Le espansioni respiratorie sono piccole, simmetriche. Alla palpazione il torace si presenta alquanto rigido, indolente. Fremito vocale tattile ovunque presente.

Il suono di percussione è chiaro su tutto l'ambito con zone di iperfonesi specialmente alle basi. Margini polmonari inferiori abbassati, poco mobili. All'ascoltazione si apprezzano ronchi e sibili diffusi su tutto l'ambito. Alla base di destra, immediatamente al di sotto dell'angolo della scapola si ascolta qualche rumore a tipo pleurico e gruppi di rantoli consonanti.

Apparato cardio-vascolare: non si riesce a stabilire bene i limiti dell'aia cardiaca perchè in gran parte mascherata dai lembi polmonari enfisematosi, però essa sembra ingrandita.

Si ascoltano toni netti su i focolai con accentuazione del II tono polmonare.

Polso 100 ritmico, valido, pressione arteriosa al Pachon Mx. 160, Md. 110, Mn. 70.

Addome: leggermente tumido, con cicatrice ombelicale pianeggiante. Si ha evidente tumefazione nella regione epigastrica ed ipocondriaca destra dove si palpa una resistenza profonda dura mobile con gli atti respiratori, con un margine smusso che sull'emiclaveare prolungata arriva due dita al di sotto dell'ombelicale trasversa. Il margine si segue sempre regolare e rotondeggiante nella regione epigastrica dove arriva fino a due dita al di sopra dell'ombelico e a sinistra si perde sotto l'arco un po' al di fuori della parasternale. Il limite superiore dell'ottusità epatica sull'emiclaveare è alla VI costola.

La milza è nei limiti.

Nei decubiti laterali si determina ottusità nelle parti più declivi dei fianchi per presenza di lieve quantità di versamento libero nel cavo peritoneale. Dolenti alla palpazione profonda le due logge renali, specialmente a destra, dove si ha dolore anche alla pressione profonda sulla massa epatica.

Arti: edemi diffusi agli arti inferiori. Gli arti superiori presentano lievi scosse mioclonìche specialmente a carico delle mani. La motilità sia attiva che passiva è ben conservata. I riflessi tendinei e muscolari specialmente a carico degli arti inferiori sono molto torpidi. La sensibilità generale sia superficiale che profonda ed il senso stereognostico sono ben conservati.

Esami collaterali: es. urine: colorito ed aspetto normali, reazione alcalina, densità 1018; albumina 0,50 ‰. Glucosio assente; pigmenti biliari: assenti, urobilina: tracce, indacano: ass. Sedimento: cristalli di urea cloruri e fosfati, rari leucociti e cellule di sfaldamento, qualche cilindro jalino granuloso, non emazie.

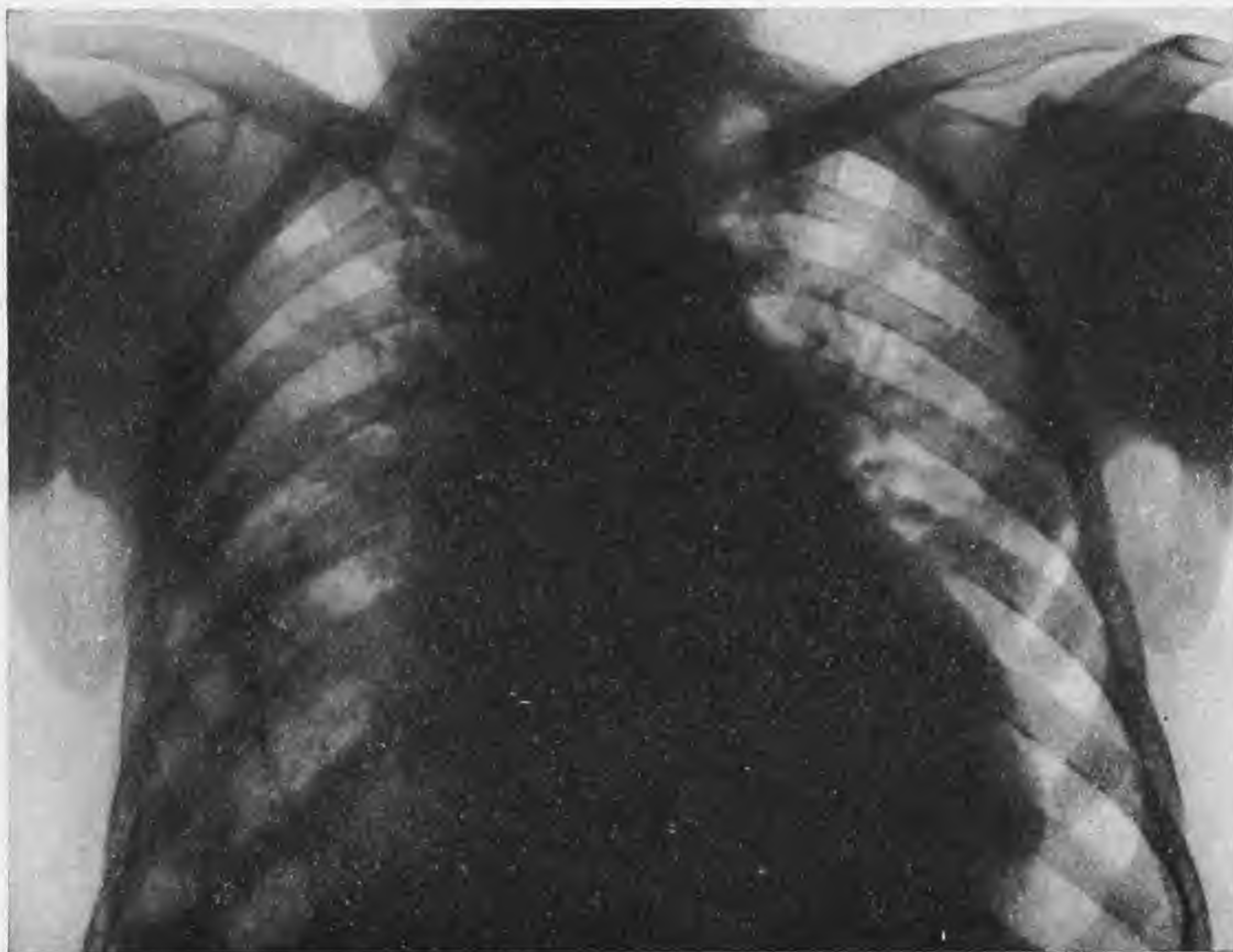
Esame dell'escreato: molti leucociti polinucleati. Molte cellule epiteliali di origine bronchiale. Numerosi diplococchi, streptococchi, e forme spirillari volgari.

Reazione Wassermann: negativa.

Esame emo-cromo-citometrico: G. R. 6 760.000; G. B. 10.800; Hb. 110; Val. G. 0,82. Formula: normale.

Glicemia: a digiuno col metodo di Bang 1,035.

Prova della diuresi: somministrando a digiuno 1000 cmc. di acqua e raccogliendo le urine ogni 30' dopo quattro ore il paziente ha eliminato solo 380 cmc. di urina, mentre il peso specifico che nel **primo campione** era di 1010 è sceso nelle prime due ore a 1001 e poi è risalito fino a 1008. (Ritenzione).

Radiografia del torace: apici polmonari bene aereati. Accentuazione delle strie bronchiali. Le regioni ilari sono coperte dall'ombra cardiaca che è fortemente aumentata (cor bovinum) specialmente nella sua sezione destra. Numerose bronchiectasie specialmente nelle regioni basilari. Alla base di destra vasta ombra da aderenze pleuriche.

Decorso: durante la degenza in ospedale il paziente è stato fortemente tossicoloso con emissione di espettorato abbondante, mai emottoico. La tinta cianotica del volto e delle mani è rimasta invariata mentre si è accentuato lo stato di iperpigmentazione alle palpebre superiori. Le mioclonie e l'astenia generale sono aumentati fino al punto che varie volte il paziente si è lasciato cadere di mano il vaso da notte perchè non aveva la forza di reggerlo. Gli edemi non hanno per nulla ceduto alla somministrazione di diuretici e cariocinetici (Diuretina, scilla, digitale) ed il versamento addominale si è molto accentuato.

La quantità delle urine si è fatta sempre più decrescente fino a 350 cmc. nelle 24 ore. Il polso si è mantenuto molto frequente (120) con qualche rialzo termico (37°,5-38°) negli ultimi giorni.

Come terapia oltre i diuretici e cardiocinetici di cui si è fatto cenno, sono state somministrate sistematicamente abbondanti dosi di ossigeno, sono state fatte iniezioni di piccole dosi di insulina (10 unità ogni 24 ore) con contemporanea somministrazione di zucchero, e per via enterale sono stati somministrati preparati epatici.

Al quindicesimo giorno di degenza il paz. è entrato in istato pre-comatoso e la mattina dopo veniva a morte.

Diagnosi clinica: Insufficienza epatica in soggetto luetico con epatite tossica acuta. Nefrosi tossica. Bronchite cronica con bronchiectasie. Pleurite adesiva destra. Cuore bovino. Sindrome di Ayerza.

Autopsia: protocollo N. 921 (eseguita in anticipo il 6-IV-1932 alle ore 17).

Ispezione esterna: individuo giovane (45 anni) di costituzione regolare. Il volto, specialmente le labbra, e le mani sono di colorito cianotico. Addome tumido. Edema agli arti inferiori. Leggermente cianotici i piedi. Rigidità cadaverica conservata. Ipostasi alle regioni declivi. Non segni di putrefazione.

Si omette l'apertura del cranio.

Torace: in posizione inspiratoria. Lieve aumento dell'aia di ottusità assoluta del cuore per retrazione dei margini polmonari.

Pericardio: lieve aumento del liquido giallo citrino.

Cuore: molto ingrossato (cor bovinum) specialmente a carico della porzione destra. *Valvole* aortiche, mitrale, tricuspide e polmonari perfettamente integre e sufficienti. Forame di Botallo anatomicamente pervio, ma occluso da valvola.

Aorta: piccola, ipoplasica.

Arteria polmonare: il tronco principale e le due ramificazioni fondamentali non presentano alterazioni patologiche, ma appaiono più piccoli che di norma con parete lievemente assottigliata, come ad integrare uno stato di ipoplasia.

Pleura sinistra: briglie aderenziali alla doccia paravertebrale ed al diaframma.

Pleura destra: tenace cotenna pleurica in corrispondenza del lobo inferiore, lateralmente e alla doccia paravertebrale. Aderenze col diaframma.

Polmoni: enfisematosi, discretamente antracotici, notevoli bronchiectasie in tutto l'ambito con mucosa arrossata; ipostasi alle basi; grado discreto di stasi diffusa. Lieve edema.

I rami intra-parenchimali dell'arteria polmonare (rami medi e piccoli) mostrano segni di sclerosi sotto forma di placche e di strie bianche e giallastre (degenerazione jalina e grassa dell'intima), più facilmente localizzate in corrispondenza delle biforcazioni.

Cavità addominali: il cavo peritoneale contiene circa cinque litri di liquido con caratteri transudatizî.

Fegato: ingrandito con caratteri non spiccati di fegato lobato per retrazioni cicatriziali, ispessimenti raggiati del periepate con briglie aderenziali al diaframma. Al taglio presenta fenomeni di stasi con tendenza al noce-moscata. Modico aumento diffuso del connettivo interstiziale.

Cistifellea: atrofica, con parete ispessita, con aspetto interno a fragola.

Milza: lievemente ingrandita, da stasi, perisplenite adesiva parietale.

Pancreas: nulla di notevole. Stomaco: dilatato e ptosico. Intestino crasso: contratto.

Reni: grossi, capsula male svolgibile, superficie lievemente granulosa, numerose cisti a contenuto colloideo sotto-capsulari. Al taglio si nota diminuzione del parenchima funzionante, particolarmente della corticale. Dilatazione dei bacinetti con aumento dell'adipe in questi. Rene grinzo.

Vescica urinaria: nulla di notevole.

Testicoli: nessuna lesione macroscopica che ricordi la sifilide.

Diagnosi anatomica. — Sclerosi della polmonare: Bronchiectasie: Bronchite cronica. Fegato luetico e da stasi. Organi addominali da stasi. Rene grinzo. Idrope-ascite, edemi agli arti inferiori. Cor bovinum con degenerazione del miocardio. (Settore: prof. P. Redaelli).

Esame istologico: polmone: gli alveoli polmonari mostrano delle modificazioni come quelle che si riscontrano nella stasi cronica: ben pochi sono gli alveoli che appaiono com-

pletamente aerati, mentre la grande maggioranza presenta un contenuto notevole di cellule cardiache e di cellule da polvere. La pareti alveolari appaiono ispessite e non solo per la notevole dilatazione del sistema capillare e replezione di questo, ma anche per aumento del tessuto proprio interstiziale. Il fenomeno della cirrosi polmonare da stasi non è uniforme. Vi sono numerose zone a distribuzione irregolare e di aspetto nodulare dove l'indurimento arriva ad un grado piuttosto elevato che porta anche ad una limitazione notevole della superficie respiratoria per l'iperplasia dei setti interalveolari. Sullo sfondo di questa lesione di antica data non è raro riscontrare in rapporto con le terminazioni bronchiali, qualche gruppo di alveoli con accenni ad una infiammazione dello stesso aspetto di quella che vedremo colpire i bronchi (questo fenomeno però deve essere considerato come un fatto subterminale). Nelle zone marginali esistono fatti di enfisema vicario di grado non spiccato. In genere il sistema elastico sembra bene conservato.

Tutto il sistema bronchiale è profondamente colpito da un processo cronico che si spinge anche nei piccoli bronchi. Non mi soffermo nella descrizione di questo processo perchè appare banale nei suoi particolari. Rilevo soltanto un interessamento delle zone peri-bronchiali che appaiono fortemente sclerotiche. Sullo sfondo delle alterazioni croniche si osservano processi di riacutizzazione con essudato muco-purulento nel lume bronchiale che in certi punti si estende anche al parenchima alveolare, nell'inizio di un fatto bronco-pneumonico, limitato però a rilievi puramente microscopici.

Il tessuto interstiziale dell'organo ha risentito certamente del processo bronchiale cronico, sopratutto per i fenomeni della stasi. Di questo tessuto interstiziale tuttavia, l'elemento più interessante è costituito dal comporamento dei vasi. Il processo di sclerosi nettamente rilevabile macroscopicamente che ha colpito in particolar modo le prime ramificazioni dei due grossi bronchi dell'arteria polmonare e che si estende anche, sempre macroscopicamente riconoscibile, alle successive ramificazioni lobari, si riscontra microscopicamente nelle ulteriori suddivisioni del vaso funzionale del polmone sotto forma di trasformazione jalina a placche dell'intima (fig. 1-2). Tale processo sembra arrestarsi prima delle arteriole terminali le quali in genere ad eccezione di un lieve aumento di spessore totale della parete, non mi hanno mostrato più profonde alterazioni. In alcune piccole arterie ho riscontrato anche un processo produttivo irregolare, asimmetrico dell'intima col quadro di una endo-arteropatia obliterante (fig. 3-4).

Nel complesso quindi l'albero dell'arteria polmonare risulta colpito, da un processo che ha tutti i caratteri di una arteriosclerosi, specialmente nella porzione media, in quanto il tronco principale con le sue due fondamentali ramificazioni e le arteriole terminali mi sono apparse risparmiate.

Il tronco principale dell'arteria polmonare, che macroscopicamente presentava un aspetto ipoplasico per riduzione del lume e assottigliamento della parete, osservata al miscroscopio non presenta alterazioni nella sua normale struttura ed in particolar modo non mostra segni di sclerosi.

Fegato: la lesione fondamentale di quest'organo è data dal processo di stasi sub-acuta che integra il quadro microscopico del fegato noce moscata. Il lobulo epatico presenta segni discreti di atrofia ed involuzione nella sua porzione centrale, dove più forte si è risentita la stasi del sangue sovraepatico. La porzione periferica del lobulo è meglio conservata e presenta quelle modificazioni ipertrofiche ed iperplastiche delle cellule con infiltrazione pigmentaria e modica infiltrazione adiposa sempre conseguenda dalla stasi.

Non è molto evidente nel parenchima uno stato di patosi diffusa che solo qua e là può essere riconosciuto per un lieve grado di metamorfosi albuminoidea delle zone periferiche del lobulo. Non vi sono segni di cirrosi da stasi, nè trasformazioni del reticolo argentofilo lobulare; mentre invece appare lievemente iperplastico il connettivo peri portale negli spazi di Kiermann che nel contempo è discretamente infiltrato.

È questo l'unico reperto che potrebbe rappresentare la traccia di una antica infezione luetica da noi ammessa sia per il dato anamnestico, sia per il quadro macroscopico del fegato stesso. Istologicamente però l'organo appare essenzialmente colpito da stasi sub-acuta con un lieve grado di patosi (tossica?).

Rene: il quadro microscopico dà in fondo ragione della diagnosi formulata al tavolo anatomico: si nota cioè una sclerosi corticale con obliterazioni glomerulari, con lieve aumento del connettivo interstiziale e prevalenza di dilataz. canalicolari.

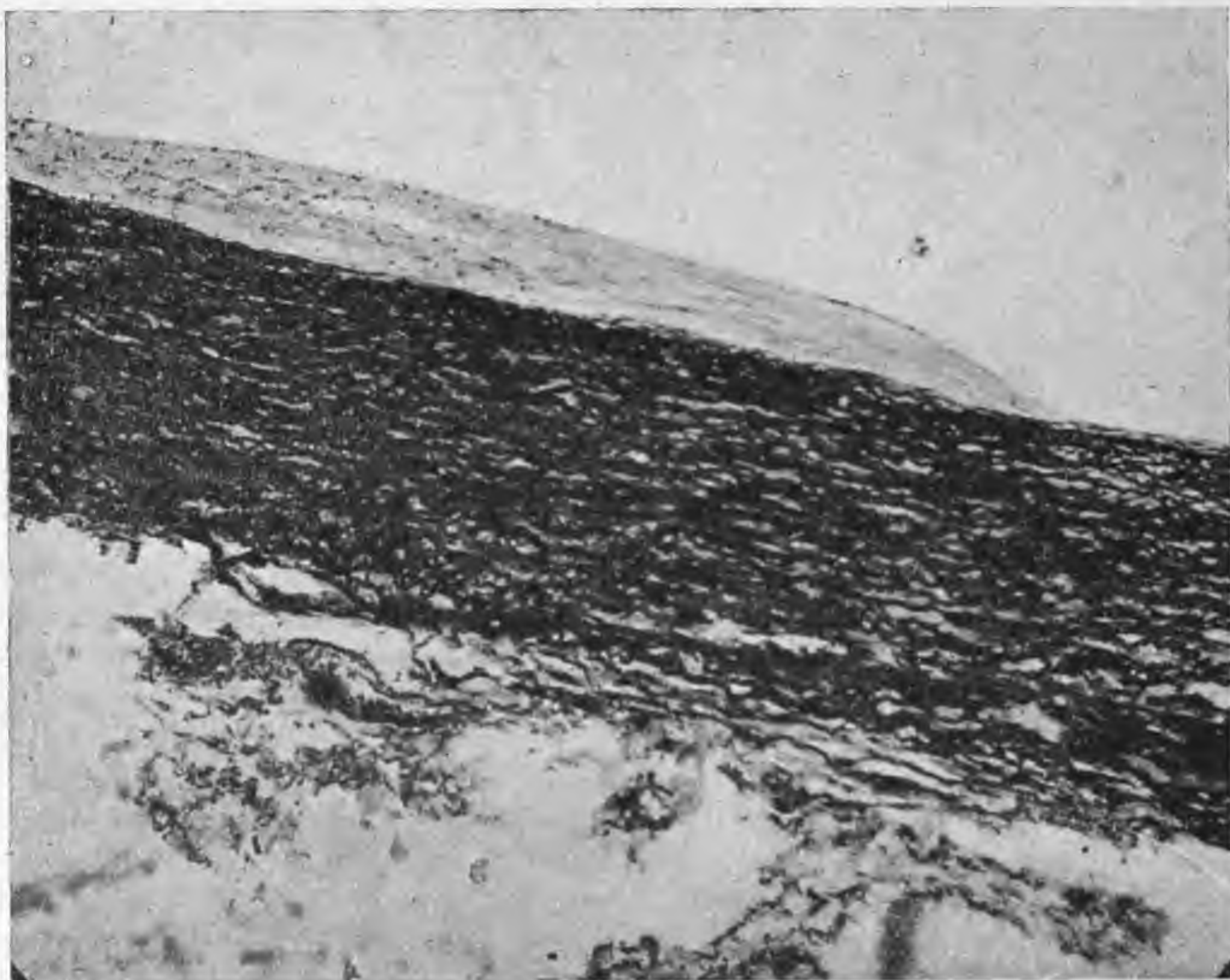
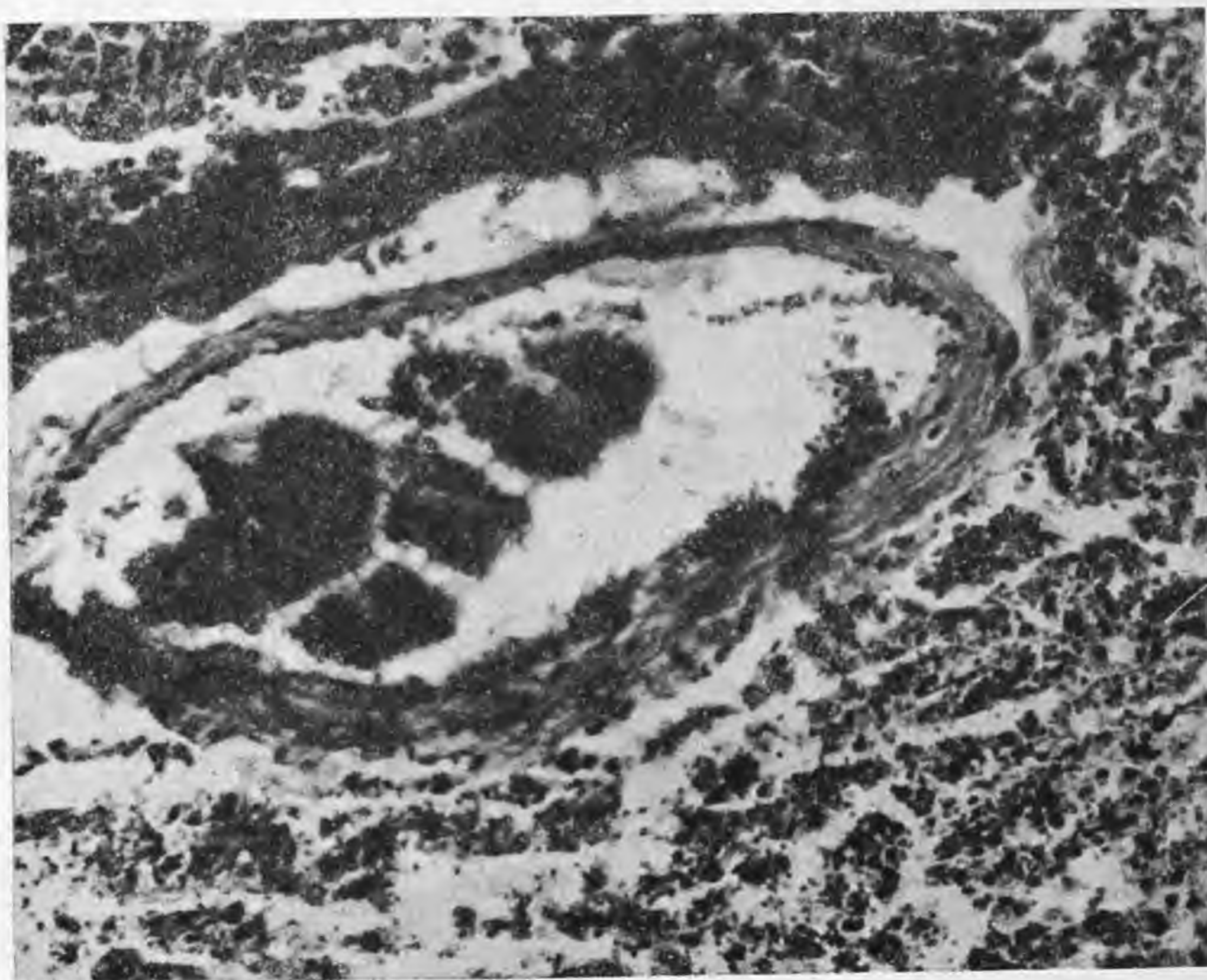



FIG. 3.

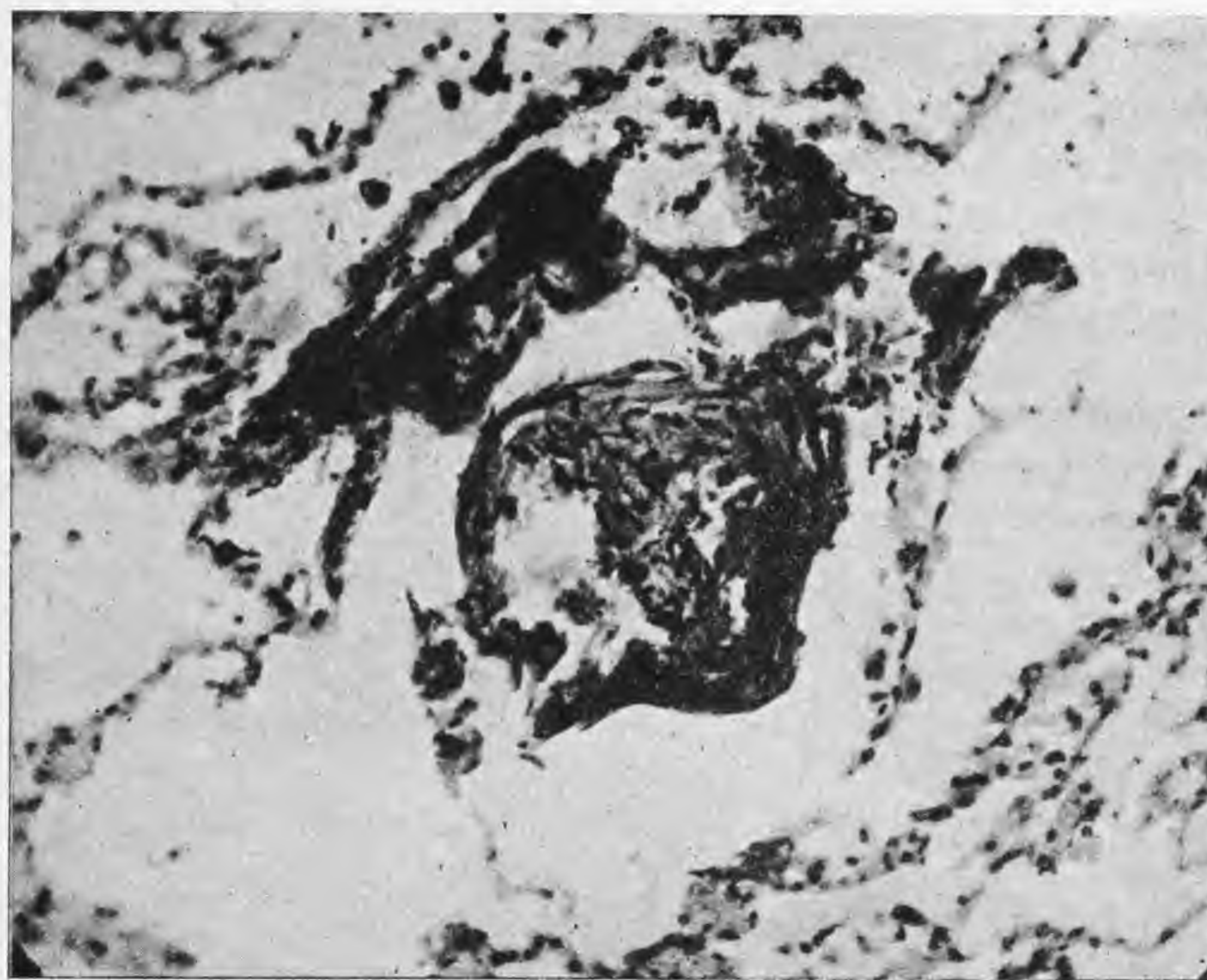



FIG. 4.

FIG. 3 e 4. — Due piccoli rami dell'arteria polmonare con processo intimale proliferativo a tendenza obliterante.

Non ho riscontrato tracce di processi infiammatori che mi indichino la natura di tale sclerosi, nè i vasi presentano alcun che di notevole. Sullo sfondo di queste alterazioni croniche (lues?) esiste una lesione nefrosica rappresentata da metamorfosi albuminoidea degli epiteli dei tubuli contorti, da presenza di cilindri jalini e di albumina (1).

Ci siamo dunque trovati di fronte ad un individuo affetto da malattia polmonare cronica, che presentava uno stato di intossicazione da arsenobenzoli con grave compromissione della funzionalità epatica ed in cui un minuto discernimento dei sintomi andava fatto per distinguere quanto fosse da mettere in rapporto con lo stato tossico attuale e quanto fosse invece da riportare alla malattia principale che aveva spinto l'ammalato dal medico ed aveva consigliato questo ad iniziare la poco prudente terapia arsenobenzolica.

Lo stato tossico e l'epatite acuta con compromissione della funzionalità dell'organo risultavano evidenti per l'atteggiamento torpido del paziente, per le mioclonie, per la iporiflessia tendinea, per la modica ascite e gli edemi che con la caratteristica di non sentire alcuna influenza dall'uso di diuretici e di cardiocinetici e non essendo giustificabili con la lesione renale relativamente molto lieve (albuminuria 0,50 ‰) andavano interpetrati come di origine prevalentemente epatica, e per la ritenzione alla prova della diuresi normale essendo il potere di concentrazione del rene e mancando altri dati per ammettere un disturbo nel suo potere di eliminazione. A tutto ciò si aggiungeva il reperto di un forte aumento di volume del fegato che si presentava dolente, di consistenza uniformemente dura, a superficie regolare con margini arrotondati. Caratteri di epatoma non da sifilide terziaria in quanto mancava l'apprezzamento semeiologico delle lobature caratteristiche della forma sclero-gommosa, la milza era perfettamente nei limiti, nè risultava dall'anamnesi che il paz. avesse mai sofferto in passato di disturbi epatici da far pensare ad altre forme di epatite cronica ipertrofica quali potrebbero essere la cirrotica, la neoplastica, ecc. Dunque epato-megalia acuta che come tale, cioè senza i segni attuali dell'insufficienza epatica, si era già presentata prima che intervenisse il fattore tossico (arsenobenzoli) in quanto era stata già notata dal medico curante quando, 20 giorni prima dell'ingresso in ospedale, il paziente era stato costretto ad abbandonare il lavoro per l'insorgenza dei disturbi di cui abbiamo detto (tosse insistente con cianosi, dolori toracici e profonda astenia).

Prendendo in considerazione il fatto, da noi riscontrato all'indagine radiologica più che all'esame fisico, dell'enorme aumento di volume del cuore, specialmente a carico della sezione destra che si presentava ipertrofica e dilatata, e mettendo in rapporto questo dato con la cianosi intensa del volto e delle labbra, senza volere escludere in maniera assoluta che sul fegato avesse potuto agire in precedenza, ed in modo più o meno lieve, qualche altro fattore morboso (lues?), dovevamo però pensare che l'epatomegalia riscontrata in primo tempo fosse l'espressione di un fenomeno di stasi per iposistolia destra, e dovevamo insistere nel concetto che si fosse trattato di un fatto acuto perchè mai il paziente aveva prima notato disturbi che richia-

(1) Ringrazio il prof. Piero Redaelli, direttore di questo R. Istituto di Anatomia Patologica, per l'ospitalità concessami permettendo e controllando le ricerche anatomo-istologiche.

massero la sua attenzione o quella dei medici su fatti d'insufficienza cardiaca, perchè pur facendo un mestiere che lo obbligava a stare tutta la giornata in piedi non aveva mai notato edemi agli arti inferiori, perchè un esame delle urine praticato dal medico curante prima d'iniziare la terapia arsenobenzolica non aveva mostrato nessun elemento patologico, quindi mancanza di disturbi da stasi a carico del rene, e poi anche perchè gli stessi dati obbiettivi forniti dall'esame del fegato parlavano contro una stasi cronica, essendo l'epatomegalia, dolente, con margine smusso caratteristica della stasi acuta; mentre quando si passa alle forme croniche l'organo si rimpicciolisce, è indolente e presenta il margine tagliente. Dovevamo dunque ammettere che i disturbi subiettivi che spinsero il nostro malato dal medico, e l'epatomegalia da questi riscontrata, fossero da considerare come dipendenti da un episodio d'insufficienza acuta o sub-acuta di un ventricolo destro già da molto tempo sottoposto a lavoro eccessivo di cui era testimonianza il notevole aumento di volume del cuore.

Nessun precedente, nell'anamnesi, di cardiopatie nè di altre malattie (angine, reumatismo articolare) che a queste avessero potuto dar luogo, nè alcun dato obiettivo esisteva che avesse potuto far pensare a disturbi valvolari organici o funzionali, essendo puri i toni su tutti i focolai, o a fatti miocarditici non essendo stata riscontrata alcuna aritmia.

L'anamnesi patologica richiamava invece l'attenzione su disturbi cronici dell'apparato respiratorio, disturbi caratterizzati da tosse ed espettorato abbondante, mai emottoico, di cui le prime manifestazioni risalgano al periodo del servizio militare, quando il paziente aveva venti anni e che si può dire non lo hanno più abbandonato sotto forma di bronchite lieve, con periodi di acutizzazione. Ed anche l'episodio attuale dal punto di vista subiettivo, altro non sarebbe stato che un'acutizzazione del cronico processo polmonare essendo stata l'accentuazione della tosse il primo e più imponente disturbo al quale si accompagnarono i dolori toracici e la profonda astenia. L'esame dell'apparato respiratorio ci faceva infatti rilevare uno stato di bronchite diffusa con notevole enfisema, pleurite adesiva basilare destra e bronchiectasie. Mentre l'esame dell'escreato non faceva notare bacilli acido-resistenti ma mostrava abbondantissima la comune flora delle forme bronchitiche banali: diplococchi, stafilococchi e spirilli volgari.

Ora lasciando a sè l'epatomegalia come espressione del fatto acuto recente e tutti i sintomi inerenti all'epatite tossica anch'essa recente e considerando solo la sintomatologia cardiopolmonare basata su disturbi indubbiamente a carattere cronico, avevamo: cianosi intensa del volto e delle mani non accompagnata da dispnea ed imponente ipertrofia del cuore destro, in individuo sofferente di disturbi bronco-polmonari a carattere cronicissimo e senza alcuna lesione cardiaca valvolare: questi dati puramente obbiettivi a cui si aggiungeva il dato anamnestico di dolori toracici ricorrenti a tipo costrittivo ed il reperto di laboratorio di una notevole poliglobulia (G. R. 6.760.000) erano sufficienti a farci porre la diagnosi di *sindrome di Ayerza* per probabile arteriosclerosi del piccolo circolo.

Sul valore diagnostico di questi sintomi è stato molto scritto dai vari autori e specialmente come ho già detto da Posselt e da Frugoni che sono stati

i primi a studiarne le caratteristiche cliniche peculiari analizzando fino nelle sfumature quella sindrome che nel suo insieme era stata già notata e descritta da Ayerza. Certo fra tutti più importante è la cianosi intensa che giustifica pienamente il nome dato da Ayerza a questi malati di « cardiaci neri » e che per la sua imponenza e per la caratteristica di essere adispnoica (Frugoni) basta da sola a giustificare la diagnosi di una lesione arteriosclerotica diffusa nel territorio vascolare del piccolo circolo (Schiassi).

Dal punto di vista fisio-patologico la cianosi dei cardiaci neri è stata interpetrata come di origine anossiemica, e tale interpetrazione sarebbe confermata dalle recenti ricerche di Ayerza, Solari e Berconski che misurando il volume dei gas del sangue arterioso e venoso, la riserva alcalina del plasma, ed il pH del sangue totale in uno di questi malati, hanno riscontrato insufficiente saturazione di ossigeno nel sangue arterioso, aumento della riserva alcalina e forte diminuzione della tensione parziale dell'ossigeno dell'aria alveolare. Gli AA. danno a quest'ultimo fattore la maggiore importanza nel determinismo della cianosi perchè hanno notato che essa scompare facendo respirare al malato ossigeno puro. Nel nostro caso però la somministrazione di forti quantità di ossigeno non ha portato nessuna modificazione al colorito cianotico sia del volto che delle mani. Ciò può avere la sua spiegazione nella ipotesi già ammessa da Schiassi che nel determinismo della cianosi anossiemica di questi malati, oltre alla diminuita tensione dell'ossigeno nell'area alveolare entri in gioco un meccanismo di diminuzione della normale permeabilità all'ossigeno della parete alveolare forse per alterazioni della parete stessa e dell'endotelio capillare sul tipo di quelle che sono state indicate col nome di *pneumonosi* e che Brauer ammette a spiegazione della cianosi precoce che si osserva in certi casi di influenza quando non ci sono ancora i segni della bronco-polmonite (Schiassi).

Altro sintoma importante, sebbene non riscontrato da qualche autore (Signorelli, Ferrannini) è la poliglobulia che insieme all'aumento del tasso emoglobinico, avrebbe, sempre secondo Ayerza, Solari e Berconski, il significato di un fenomeno di compenso tendente ad equilibrare lo stato di anossiemia.

Non mi fermo sul significato e sulla fisio-patogenesi dell'ipertrofia cardiaca; e quanto ai dolori toracici, non posso dire di averli osservati nel nostro caso con quelle caratteristiche di veri attacchi anginoidi come sono stati descritti dal Posselt e dagli altri (Frugoni, Pilotti, ecc.) ma venivano solo riferiti dal paziente come lievi attacchi dolorosi a sede principale nella regione precordiale e con irradiazioni a tutto il torace. Tali dolori dagli AA. che li hanno descritti nella forma classica sono stati interpetrati ora come fenomeni d'ischiemia transitoria da spasmo dei *vasa vasorum* dell'arteria polmonare (Posselt) ora come l'espressione di distensioni acute delle pareti del tronco principale dell'arteria polmonare in rapporto ad aumenti transitori della pressione sanguigna per spasmo delle piccole arterie sclerotiche (Benedetti e De Castro).

Il reperto anatomo-istologico ha dato piena conferma ai nostri criteri clinici, mettendo in evidenza la esistenza di un processo di arteriosclerosi diffusa dei rami intraparenchimali dell'arteria polmonare, processo che si ferma alle piccole ramificazioni senza ledere molto le arteriole precapillari le

quali presentano solo un lieve ispessimento della parete e che risparmia completamente i tronchi principali e l'ostio valvolare. Il cuore era fortemente ipertrofico specialmente a carico del ventricolo destro le cui pareti presentavano uno spessore pressochè uguale a quello del ventricolo sinistro. Il parenchima polmonare, i bronchi e le cavità pleuriche presentavano quelle lesioni da noi già rilevate all'esame fisico dell'ammalato. Ed a carico degli altri organi si è trovata stasi imponente, specialmente nel fegato che presentava anche aumento della trama connettivale con accenno a grosse lobature, non apprezzabili all'esterno, che depongono per la esistenza di un fattore luetico, ed all'esame istologico si notavano fatti degenerativi del parenchima epatico a tipo degenerazione torbida ed albuminoidea. Anche all'esame istologico del rene oltre ad una nefrosi acuta, si sono trovati qua e là fatti di sclerosi interstiziale da mettere in rapporto possibilmente con un antico processo forse di natura luetica.

Un dato che sfuggiva all'esame clinico e che è stato messo in evidenza al tavolo anatomico è la esistenza di note di ipoplasia congenita a carico dell'apparato circolatorio e specialmente della sezione del piccolo circolo; si aveva infatti persistenza anatomica, non funzionale, del foro di Botallo, ipoplasia dell'aorta e del tronco principale dell'arteria polmonare.

*
* *

Volere inquadrare questo caso in una delle forme tracciate dagli AA. precedenti sarebbe compito un po' arduo, in quanto: esso può essere compreso fra i casi di così detto Morbo di Ayerza Arrillaga per essersi presentato con tutte le caratteristiche cliniche descritte da Ayerza nel suo primo lavoro sui cardiaci neri, ed essendo in pieno accordo con la concezione di Arrillaga il dato anamnestico ed il reperto anatomo-patologico di una pregressa infezione luetica; può considerarsi come una delle comuni forme secondarie a pneumopatia cronica se si dà importanza al dato anamnestico della bronchite cronica iniziatasi in età giovanissima, prima che intervenisse l'infezione sifilitica, e quando si presume che ancora non esistessero le lesioni anatomiche nè i segni clinici dell'arteriosclerosi della polmonare; e finalmente può entrare fra le forme descritte come di arteriosclerosi primitiva del piccolo circolo se si dà importanza all'età relativamente giovane del paziente (45 anni) alla mancanza di lesioni nei tronchi principali dell'arteria polmonare, alla perfetta integrità degli apparati valvolari cardiaci, ed al reperto anatomico di lesioni a carico dell'apparato respiratorio che per quanto dall'anamnesi risultassero cronicissime non sono certo di tale entità da giustificare da sole l'insorgenza del processo ateromatoso.

Escludendo per le ragioni sostenute dalla maggior parte degli Autori, di cui mi sono già precedentemente occupato, e per il nostro stesso reperto anatomo-istologico, che la sifilide, possa esser chiamata responsabile di un processo che è nettamente arteriosclerotico; e negando alla bronchite cronica, anche per i suoi caratteri di assoluta aspecificità, ogni importanza di fattore strettamente causale della imponente lesione arteriosa, poichè sono anzi dell'idea che è lo stesso processo arterioso che può più logicamente spiegare la cronicizzazione di una forma bronchiale banale; sono invece portato a dare

grande valore alla constatazione anatomica della esistenza nel nostro caso di evidenti note d'ipoplasia congenita dell'apparato cardio vascolare.

Ho già detto parlando dei lavori di Monkeber e Benedetti e De Castro, della grande importanza che essi assegnano al fattore predisposizione congenita delle pareti dell'arteria polmonare nel determinismo di processi arteriosclerotici. Anche gli altri autori più recenti (Costa, Giuffrida) che si sono largamente occupati del quesito etio-patogenetico, sono propensi ad ammettere un substrato d'ipoplasia congenita specialmente per le forme secondarie a cardiopatie o a malattie croniche dell'apparato respiratorio. In questi casi il concetto della esistenza di una congenita predisposizione del sistema arterioso del piccolo circolo all'impiantarsi delle lesioni ateromatose, affiora spontaneo se si considera che il fattore determinante è uno stato d'ipertensione cronica, e che lo stesso fattore ipertensivo solo raramente dà luogo all'arteriosclerosi del piccolo circolo, mentre nella maggioranza dei casi, come dimostrano le accurate ricerche anatomo-istologiche di Giuffrida, non dà nessuna lesione.

D'altra parte sono molti i casi in cui l'arteriosclerosi della polmonare si è presentata in individui portatori di vizi congeniti di cuore.

Ora se ammettiamo una base congenita a spiegazione dell'arteriosclerosi del piccolo circolo secondaria a cardiopatie o pneumopatie in quei casi cioè in cui è noto ed evidente il fattore determinante, e che costituiscono la grande maggioranza, perchè non ammettere che anche condizioni che a noi sfuggono al tavolo anatomico, quali per es. condizioni professionali, eccessivi strapazzi fisici, emozioni ripetute, periodi speciali della vita (pubertà, matrimonio, ecc.) che richiedono un aumento di attività a tutti gli organi per aumentate richieste e consumo di energia, non possano anch'esse agire da causa determinante di quelle condizioni che poi danno luogo ad un processo arteriosclerotico in un'arteria polmonare già congenitamente inefficiente, o appena sufficiente a sopportare esigenze funzionali non eccessive?

Nè è necessario che per parlare di minorata efficienza funzionale dell'arteria polmonare, come di ogni organo e tessuto, debbano sempre affiorare al tavolo anatomico deficienze strutturali macroscopicamente visibili, come nel nostro caso, poichè sappiamo come il concetto d'integrità anatomica, del resto molto elastico, vada ben distinto, e se mai non rappresenta che uno dei multipli e complessi fattori che danno nel loro insieme il concetto di efficienza funzionale.

Questa concezione, che in fondo è quella stessa già tracciata da Benedetti e De Castro a spiegazione dell'insorgenza delle forme primitive, ci permette di fare un quadro unico delle due forme di arteriosclerosi del piccolo circolo (primitive e secondarie) riportandole tutte ad un unico substrato, predisposizione congenita dell'arteria polmonare, su cui agirebbero come fattori determinanti cause sclerogene le più varie, ora in rapporto a condizioni morbose (cardiopatie, pneumopatie) ora in rapporto a maggiori richieste di lavoro per particolari esigenze dell'organismo ora in rapporto alle comuni esigenze della vita; intervenendo i due fattori (predisponente e determinante) in proporzioni inverse per arrivare sempre alla stessa risultante della comparsa di lesioni regressive (arteriosclerosi) nelle pareti di un vaso che ha sorpassato il limite massimo delle sue possibilità funzionali.

Così non resteremo più meravigliati dei pochi casi di arteriosclerosi del piccolo circolo che sono stati riscontrati nella prima infanzia (casi di Bryant e Hale White, di Zur Linden e Wätien, di Apert e Baillet, ecc.), nè di quelli di Roges in una ragazza di dodici anni, di Benedetti e De Castro in una ragazza di 14 anni, ecc.

Volendo ricostruire la successione morbosa del nostro caso in base a queste vedute possiamo ammettere che il substrato congenito di minore efficienza funzionale dell'arteria polmonare abbia cominciato a dare la sua prima manifestazione favorendo l'insorgenza e poi la cronicizzazione di un volgare processo bronchitico quando il paziente fu costretto a cambiare il suo tenore di vita ordinario affrontando i disagi della vita militare. È difficile dire fino a qual punto successivamente il processo bronchitico sia a sua volta intervenuto insieme agli altri fattori (vita di lavoro continuo, guerra, strapazzi fisici, ecc.) ad aggravare le condizioni preesistenti di minore efficienza dell'arteria, certo si può ammettere tra i due fattori (ipoplasia arteriosa e bronchite cronica) la formazione come di un circolo vizioso tra causa ed effetto con la risultante dell'istituirsi di lesioni regressive sia a carico delle pareti dell'arteria (arteriosclerosi), sia a carico dell'apparato respiratorio (cirrosi polmonare, bronchiectasie). Non possiamo dire se lesioni arteriosclerotiche nel territorio del piccolo circolo esistessero già quando s'iniziò la bronchite, ma ci sembra difficile ammettere tale ipotesi per il fatto che ben più rapido avrebbe dovuto essere il decorso della forma morbosa se da oltre venticinque anni ci fossero stati già in atto lesioni regressive delle pareti vascolari.

Quanto al dato della localizzazione delle lesioni morbose ai rami medi e piccoli più che alle piccolissime arteriole precapillari, credo che esso possa anche servire a dimostrazione che nel nostro caso il principale fattore determinante del processo arteriosclerotico non sia da ricercare nè in un banale fatto di stasi, nè in un ostacolo al circolo capillare poichè se così fosse, secondo le osservazioni di Costa e Giulianini e le loro logiche deduzioni, dovrèbbero essere proprio le arteriole pre-capillari a presentare le alterazioni più imponenti. Reperto anatomo istologico identico al nostro fu trovato anche nel caso di Frey in un uomo di 38 anni, in cui la malattia si presentò con le stesse caratteristiche anamnestiche e gli stessi rilievi clinici ed anatomici del nostro caso e che è da tutti accettato fra le forme di arteriosclerosi primitiva del piccolo circolo.

Concludendo: in un individuo di 45 anni venuto in ospedale per intossicazione acuta da arsenobenzoli con epatite tossica ed in cui dall'anamnesi risultava una pregressa infezione luetica ed una bronchite cronica, fu possibile discernere la sintomatologia acuta in atto da una sintomatologia cronica preesistente (i cui dati principali erano: cianosi intensa adispinoica, lievi dolori toracici a carattere ascessionale e costrittivo, ipertrofia del cuore destro e poliglobulia) e fu posta in vita la diagnosi di Sindrome di Ayerza per probabile arteriosclerosi del piccolo circolo.

Il reperto anatomo-patologico confermava pienamente la nostra diagnosi e ci offriva i dati per potere inquadrare il nostro caso tra le forme così dette primitive.

Considerando che in fondo pochi ed incerti criteri anatomici e clinici esistono per una netta differenziazione tra le forme di arteriosclerosi dell'arteria polmonare primitive e quelle secondarie, in base al rilievo anatomico, evidente nel nostro caso, di note di lieve ipoplasia congenita dell'apparato cardio vascolare, in base ai concetti di Benedetti e De Castro che ammettono un substrato congenito per spiegare l'insorgenza delle forme primitive, e di altri autori (Giuffrida, ecc.) che invocano lo stesso substrato come fattore predisponente per le forme secondarie, crediamo di potere abolire ogni distinzione, del resto artificiosa, fra le due forme, ammettendo che sempre esiste una condizione congenita di minore efficienza funzionale dell'arteria polmonare che costituisce il substrato unico su cui possono agire come fattore sclerogeno ora condizioni morbose cardio-polmonari ora condizioni puramente funzionali in rapporto alle esigenze della vita. Il più delle volte i due fattori si sommano.

Per quanto riguarda la sindrome clinica possiamo dire che essa si presenta con gli stessi caratteri tutte le volte che si ha una difficoltà circolatoria nel territorio vascolare del piccolo circolo per forte riduzione di questo da processi endoarteritici e con conseguente stato di anossiemia. Quindi dal punto di vista clinico, secondo il concetto primitivo dello stesso autore, si deve parlare di sindrome e non di malattia di Ayerza. Tale sindrome abbozzata primitivamente da Ayerza è stata successivamente studiata e sviscerata nei suoi meccanismi fisio-patogenetici da Posselt e da Frugoni e quindi potrebbe essere chiamata « Sindrome di Ayerza-Posselt-Frugoni ».

RIASSUNTO.

L'A. descrive, dal punto di vista clinico ed anatomo-istologico, un caso di arteriosclerosi del piccolo circolo in cui fu posta in vita la diagnosi di Sindrome di Ayerza. In base all'esame dei dati risultanti dalla letteratura e dall'osservazione del proprio caso l'A. sostiene che nessuna netta differenza esiste tra forme primitive e secondarie di arteriosclerosi della polmonare, essendo ambedue le forme basate sulla esistenza di una condizione congenita di minore efficienza funzionale dell'arterio-polmonare su cui possono agire come fattore sclerogeno ora condizioni morbose cardio-polmonari, ora condizioni puramente funzionali in rapporto alle esigenze della vita.

Dal punto di vista clinico esiste una sindrome unica che è l'espressione di una difficoltà circolatoria nel territorio vascolare del piccolo circolo per forte riduzione di questo da processi endo-arteritici, anche di natura diversa, e con conseguente stato di anossiemia. Dal nome degli autori che l'hanno per primi studiata, tale sindrome può esser chiamata « Sindrome di Ayerza-Posselt-Frugoni ».

BIBLIOGRAFIA.

Per la letteratura completa anteriore al 1928 rimando ai lavori di Costa e Benedetti e De Castro, e mi limito qui a riportare solo gli autori citati.

Ajello L. Rivista Sanitaria Siciliana, fasc. 1-2, 1928; Policlinico, Sez. Medica, XXXV, 1928.
Apert e Baillet. Arch. Med. Enf., 35, n. 3, 1932.

Arrigoni A. e Picchini G. XXXVII Congr. della Soc. Ital. di Med. Int., 1931.

Arrillaga. Tesis, Buenos Aires, 1912; Archives des Maladies du Coeur, n. 8, 1913; Bull. Soc. Méd. Hôpitaux, 7 marzo 1924; Revue de l'Association Médicale Argentine, n. 25, 1924.

Ayerza. Semana Medica, Buenos Aires, n. 1, 1925.

Ayerza, Solari, Berconski. Arch. mal. du coeur, des vaisseaux et du sang, aprile 1931.

Benedetti e De Castro. *L'arteriosclerosi del piccolo circolo*. Cappelli, edit., Bologna, 1928.

Brachetto Brian. Rev. de la Soc. de Méd. Int., Buenos Aires, 1925, n. 15.

Brenner O. The Lancet, CCXX, 25 aprile 1931.

Cassarini. Ospedale Maggiore, 1924, n. 5.

Cheney. Ass. J. Méd. Sc., 1927, 174.

Costa. La Cl. Med. Ital., a. LVIII, n. 4, 1927; a. LIX, n. 3, 1928; Arch. di Pat. e Cl. Med., 1928.

Dionisi. Boll. Soc. Lancisiana, 12 maggio 1894.

Eliaschewitsch P. A. Virchow's Arch., nov. 1930.

Elizalde y Arrillaga. Rev. de la Assoc. Méd. Argent., n. 32, 1920.

Escudero. Rev. de la Soc. de Méd. Int., t. I, n. 25, 1925; Semana Medica, 1926, n. 18 e n. 35; Archives des maladies du coeur, 1926, n. 7.

Ferrannini. Minerva Medica, 1931, n. 20.

Frey. Münch. Med. Woch., 1922, n. 50.

Frugoni. Morgagni, 1912, n. 36-38.

Gamna. Pathologica, 1921, n. 299.

Giuffrida. Arch. di Pat. e Cl. Med., 1929, vol. IX.

Giulianini. Pathologica, 1931, n. 476.

Gordon e Perla. Am. J. of Diseases of Children, genn. 1931.

Guccione. Pathologica, 1925, n. 405.

Hart. Berl. Klin. Woch., 1916, n. 2.

Invernizzi. Arch. di Pat. e Cl. Med., 1930, vol. IX.

Jennike. Deut. Med. Woch., 1919, n. 19.

Kanatsoulis. Monde Médical, 15 giugno 1931.

Kitamura. Zeitschr. f. Klin. Med., 1908, Bd. 65.

Klob. Wien. med. Wochenschr., 1865, 21.

Lenoble. Arch. des malad. du coeur, 1927, n. 4.

Mattirolo. Arch. delle Sc. Mediche, 1921, n. 7.

Monckeberg. Deutsch. Mediz. Wochenschr., 1907, n. 11.

Paine e Platt. Brit. Med. Journ., 25 aprile 1931.

Pezzi. Gazzetta degli Osp. e delle Clin., 1923, n. 62.

Pilotti. Rivista Ospedaliera, 1923, n. 20.

Posselt. Münch. Med. Woch., 1909, n. 31; Arch. f. Inn. Med., 1925, Bd. II.

Rattone. Giorn. Accad. Med. di Torino e Arch. di Scienze Mediche, t. IX, n. 1, 1925-26.

Ravoire. Thèse de Paris, Lahure, édit., 1931.

Rogers. The Quarterly Journ. of Med., vol. II, ottobre 1908.

Rosenthal. Arch. of Path., 1930, n. 5.

Schiassi. Arch. di Pat. e Clin Med., vol. IX, 1930.

Scott Warthin. Journ. of Am. Med. Ass., 1919, vol. 73.

Signorelli E. Riforma Medica, 1927, n. 27.

Sisto. Minerva Medica, 1931, n. 2.

Steinberg. Ziegl. Beitr., 1929, Bd. 82.

Zagari. Rassegna Clinico-Scientifica, 15 luglio 1929.

Zur Linden Watien. Virchow's Arch., 1924, vol. 252.

IV.

CLINICA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ DI KIEL
Direttore: Prof. A. SCHITTENHELM

Ricerche sul chimismo del muscolo cardiaco negli stati tiroidei sperimentali e nella stimolazione da adrenalina.

Dott. AMINTA FIESCHI,
Assistente nella Clinica Medica della R. Università di Pavia
diretta dal Prof A. FERRATA.

Se appare con buon fondamento prospettata una dottrina chimica della contrazione muscolare, gli studi chimici sulla fisiopatologia del muscolo, se si eccettuano notizie e ricerche frammentarie, sono tuttora ai primi sviluppi, e ancora gli stessi valori normali spesso incerti o contraddittori. Questo vale sopratutto nei riguardi del muscolo cardiaco.

Alcuni tentativi di indagare certi fatti ben manifesti, compiuti da Jacobi e Wassermeyer nelle ipertrofie cardiache per studiare il comportamento del glicogeno nel processo di ipertrofia, sono fondate sulla grande importanza dinamogena di questo nei fenomeni di produzione di energia. Ricordiamo i lavori di Boruttau e Jensen sempre sul glicogeno cardiaco in diverse condizioni sperimentali, e i lavori più recenti di Haendel e Munilla, Abderhalden e Wertheimer, Fisher e Lackey che riguardano fra l'altro specialmente il comportamento del glicogeno nella tireotossicosi.

Ma accanto a questi, se eccettuiamo poche altre ricerche, possiamo con certezza affermare che questo capitolo di fisiopatologia è ancora inesplorato. Fra i pochi lavori che devono essere citati ricordo quello di Domagk, ispirato da Hoppe-Seyler, riguardanti il cuore di cadaveri umani in diverse forme morbose, con speciale riguardo all'azoto resto e ai grassi: inoltre quelli di Page-Pasternack e Burt riguardo a sterine e lipoidi nell'intossicazione acuta da insulina e adrenalina. Non si può dire che queste ricerche siano state dimostrative di risultati molto interessanti. Se si eccettuano le ricerche sul glicogeno, le ricerche sulle frazioni lipoidee hanno dimostrato soltanto una modica diminuzione che ha spiegazione nelle mie ricerche più oltre riferite. Le ricerche di Domagk sui cadaveri umani, se si tolgono le cifre riguardanti il grosso neutro in alcuni casi considerevolmente elevate, non rivelano fatti importanti specialmente per mancato controllo di soggetti normali. Tuttavia appare evidente che il concetto di richiedere molte determinazioni per avere una veduta d'insieme della composizione chimica del miocardio va affermandosi. Per poter rispondere al quesito se all'alterazione funzionale corrispondano modificazioni della composizione chimica occorrono dunque molti elementi di giudizio, cominciando dai componenti elementari; soltanto in seguito si potrà seguire una traccia dietro questa o quella

sostanza, procedendo successivamente per gradi nel frazionamento. La scelta delle condizioni patologiche (atiroidina, tireotossicosi) non è indifferente.

Il problema del cuore negli stati tiroidei è un problema di vivo interesse clinico, e riproduce un quadro di cardiopatia realizzabile e frequente nella patologia umana. La adrenalina a sua volta realizza uno stimolo funzionale i cui rapporti tuttora oscuri con la patologia non possono essere negati, e l'adrenalina stessa è un farmaco assai in uso nella terapia cardiaca.

*
* *

Le mie ricerche sono state condotte nell'intento di ottenere il maggior numero di dati contemporaneamente, allo scopo di avere una visione d'insieme il più possibile completa; è molto verosimile che queste ricerche siano in un secondo tempo estese ed approfondite nei riguardi di singole sostanze. La scelta dei metodi fu particolarmente curata. Di questi e della letteratura è riferito in modo dettagliato nelle varie note riguardanti i singoli capitoli dell'argomento. Qui ci proponiamo di prospettare una visione d'insieme dei risultati in base ai valori medi ottenuti da circa sessanta animali esaminati.

Furono presi in considerazione il peso totale del cuore e il suo rapporto col peso del corpo, il contenuto in acqua, azoto, fosforo totali, sterine, glicogeno, sostanze estraibili con alcool e acetone con speciale riguardo al fosforo estraibile e alle sue variazioni in rapporto al fosforo totale. Gli animali furono sempre sottoposti a ricerche sulla funzionalità cardiaca (curva di pressione arteriosa, reazione agli stimoli, elettrocardiogramma) a scopo di accertare che realmente esistesse una alterazione della funzione. I valori in per cento di sostanza secca furono calcolati. Dalle medie sono esclusi quegli animali che presentavano deviazioni notevoli dalle cifre medie, e così pure sono esclusi quegli animali che, in base alle ricerche funzionali, non si dimostrarono corrispondere all'intenzione: così furono eliminati dai normali quelli nei quali la funzione cardiaca non risultava in tutto normale; furono esclusi quegli animali in cui con la tiroidectomia si era lasciato un frammento di tiroide (ritrovato poi con l'esame istologico) (v. Tab. I e II).

*
* *

Prima di commentare brevemente queste cifre è necessario un riferimento ai risultati delle indagini funzionali.

La curva della pressione arteriosa e le sue modificazioni per stimoli non molto intensi (agopuntura, stimolo acustico) non è caratteristica: la reattività è assai variabile, sempre piuttosto scarsa. Nel mixedema, accanto a forte reattività pressoria (a mia impressione nei casi più gravi) per lo più la reattività è scarsa e nulla. La reattività è spesso molto intensa nella tireotossicosi, ma anche in questo caso alcuni animali si dimostrarono poco o nulla reattivati.

L'elettrocardiogramma dimostra sempre modificazioni cospicue, specialmente nella tireotossicosi dove si documenta dapprima una tachicardia a tipo auricolare, per giungere anche alla fibrillazione. Ma le mie poche ricerche non permettono una conclusione definitiva e non è mio còmpito.

Il rapporto fra il peso del cuore e il peso del corpo è profondamente modificato nella tireotossicosi in conseguenza della diminuzione del peso cor-

TABELLA I.

Trattamento	Peso del corpo in Kg.	Peso del cuore in gr.	Rapporto peso del cuore / peso del corpo	Residuo secco %	Acqua %	N. totale		P. totale		Sterine		Glicogeno	
						in sostanza fresca	in sostanza secca	in sostanza fresca	in sostanza secca	in sostanza fresca	in sostanza secca	in sostanza fresca	in sostanza secca
Normali . . .	1,92	3,75	1:512	25,4	74,6	3 —	12,1	0,220	0,908	0,076	0,284	0,410	1,64
Atiroidismo .	2,18	4,20	1:520	22,7	77,3	2,68	12,0	0,208	0,944	0,062	0,281	0,243	1,10
Tireotossicosi Tiroxina.	1,38	4,28	1:346	23 —	77 —	3 —	12,7	0,215	0,930	0,062	0,268	tracce	—
Tireotossicosi Tiroidina.	1,48	4,29	1:347	22,8	77,2	2,95	12,9	0,225	1,000	0,080	0,352	tracce	—
Adrenalina . .	2,40	5,05	1:475	21,9	78,1	2,65	11,9	0,204	0,935	0,057	0,261	0,275	1,26
Adrenalina Atiroidismo.	2,30	5,08	1:453	21,5	78,5	2,87	12,2	0,217	0,888	0,065	0,292	0,240	1,08
Adrenalina Tireotossicosi	1,66	4,64	1:358	22,5	77,5	2,76	12,4	0,216	0,971	0,062	0,295	tracce	—

TABELLA II.

Trattamento	Estrazione alcoolica						Estrazione acetonica					
	In sostanza fresca			In sostanza secca			In sostanza fresca			In sostanza secca		
	Estratto totale	Estratto etereo		Estratto totale	Estratto etereo		Estratto totale	Estratto etereo		Estratto totale	Estratto etereo	
	P %	Residuo secco %	P %	P %	Residuo secco %	P %	P %	Residuo secco %	P %	P %	Residuo secco %	P %
Normali . . .	0,122	6,01	0,105	0,488	24	0,420	0,046	4,85	0,036	0,186	19,4	0,143
Atiroidismo .	0,104	6,20	0,082	0,471	28,10	0,371	0,046	5,10	0,040	0,208	23,10	0,181
Tireotossicosi Tiroxina.	0,119	4,87	0,104	0,511	21,60	0,442	0,046	3,65	0,040	0,197	15,40	0,172
Tireotossicosi Tiroidina.	0,117	4,86	0,104	0.514	21,20	0.457	0,051	2,94	0,042	0,224	12,70	0,184
Adrenalina . .	0,102	5,15	0,090	0,467	23,50	0,412	0,043	4,30	0,035	0,197	17,70	0,160
Adrenalina Atiroidismo.	0,093	4,88	0,076	0,381	19,60	0,338	0,040	3,90	0,036	0,164	16 —	0,147
Adrenalina Tireotossicosi.	0,114	4,24	0,104	0,501	18,40	0,457	0,051	3,10	0,048	0,224	13,60	0,206

poreo cui non corrisponde diminuzione del peso del cuore: un lieve abbassamento di questo valore è osservato anche per azione dell'adrenalina, ma in questo caso è il peso del cuore lievemente aumentato per maggior contenuto d'acqua, vero e proprio edema del muscolo cardiaco osservabile anche direttamente, *de visu*.

Il residuo secco dimostra in ogni caso patologico tendenza a diminuzione percentuale, non molto grande per tiroidectomia e tireotossicosi, molto più grande per adrenalina.

L'azione dell'adrenalina in questo senso non è rafforzata nè dalla tiroidectomia nè dalla tireotossicosi, sebbene queste due condizioni comportino già di per sè un certo aumento dell'acqua. È vero che il valore medio dell'acqua in mixedema-adrenalina è lievemente più elevato, ma ciò dipende dal fatto che le medie sono di per sè un dato incompleto: infatti, mentre con la sola adrenalina si raggiunge in un caso la cifra percentuale di 81,5 di acqua, questo risultato non fu mai ottenuto in associazione ai due predetti stati morbosi. La spiegazione si avrà forse curando d'interpretare il meccanismo di questi fenomeni. Notiamo, per quello che riguarda il caso tireotossicosi-adrenalina, che gli animali intossicati sopportano dosi di adrenalina molto minori, e quindi gli effetti che si raggiungono soltanto dopo prolungata stimolazione non possono essere completi.

L'azoto totale dimostra cospicue oscillazioni in per cento di sostanza fresca, ma riportato a sostanza secca si può notare solo un modico aumento nell'ipertiroidismo: se questo sia dovuto a un aumento delle proteine muscolari o piuttosto a un accumulo di prodotti non proteici è una domanda questa alla quale sarà presto data una risposta in base ad ulteriori ricerche.

Il fosforo totale è lievemente aumentato nel mixedema, notevolmente aumentato nella tireotossicosi; le differenze fra l'uso della tiroxina e della tiroidina si spiegano poichè per la tiroxina entrano nel calcolo del valore medio due animali che avevano presentato un valore di P. abnormemente basso. Tutti gli altri animali (6) presentavano invece valori notevolmente alti, così che tenendo conto solo di questi ultimi il valore medio è di circa 990 mmg. % di sostanza secca, valore quasi uguale a quello ottenuto con tiroidina. Sarà interessante un confronto coi valori del fosforo lipoideo, che nel cuore rappresenta una grossa frazione del P. totale (42 %, secondo Costantino, contro il 16-20 % dell'altra muscolatura striata).

Le sterine, in per cento di sostanza secca, presentano valori quasi uguali, e solo con somministrazione di polvere tiroide si ottiene un sensibile aumento; ricordiamo che è esclusa la possibilità di aumento da somministrazione con la alimentazione, e notiamo la differenza del trattamento con tiroxina.

Le modificazioni di maggior grado si osservano nel contenuto di glicogeno. Con la tiroidectomia e per l'adrenalina si osservano solo non grandi diminuzioni dei valori medi; i valori singoli rientrano tutti nei termini di oscillazione normale. L'uso dei preparati tiroidei (tiroxina e tiroidina) indifferentemente conduce a una forte diminuzione e spesso quasi all'assoluta scomparsa del glicogeno, anche in casi in cui la tossicosi era stata provocata nello spazio di pochissimi giorni.

La tabella seconda ci dà i valori delle sostanze estraibili con alcool e con

acetone. Gli estratti totali dopo distillazione furono successivamente riestratti con etere, e su quest'ultimo fu valutato il peso dell'estratto e il contenuto in fosforo. Notiamo che il peso dell'estratto è un dato notevolmente oscillante, perchè è difficile evitare i piccoli accumuli di grasso sottoepicardico; ne dobbiamo quindi tener conto come di un dato non assoluto. Più costanti sono i valori del P. estraibile che per la massima parte può esser considerato fosforo lipoideo. L'estrazione con alcool a caldo e acetone a freddo ci fornisce un frazionamento dei fosfatidi, senza che se ne possa tuttavia dare ben definita interpretazione.

Tenendo conto essenzialmente dei valori percentuali di sostanza secca, notiamo che il P. estraibile della frazione alcool-etere subisce una spiccata diminuzione nell'atiroidismo, è per contro lievemente aumentato nell'ipertiroidismo. Tende ad aumentare, pure in modo incostante nella frazione acetone-etere in entrambi gli stati distiroidei, più sensibilmente nell'ipertiroidismo; se ne può forse dedurre, tenendo conto dei dati di solubilità, che nell'atiroidismo la diminuzione colpisce *prevalentemente* le -lecitine (lecitina + cefalina).

Nei riguardi del rapporto P. totale-P. estraibile possiamo affermare che questo rapporto è nettamente spostato nell'atireosi a favore del fosforo non lipoideo; solo di poco modificato nella tireotossicosi.

In quanto all'azione dell'adrenalina e alla sua associazione negli stati distiroidei, possiamo in linea di massima affermare che nessuna importante modificazione è da essa indotta, almeno nei valori in per cento di sostanza secca: i valori in sostanza fresca sono notevolmente più bassi del normale unicamente per aumento dell'acqua, per la quale tutti i componenti presi in esame subiscono una specie di diluizione; sarà tuttavia interessante a questo riguardo, indagare il comportamento salino.

Il peso del residuo tende a valori alquanto più bassi nella tireotossicosi specialmente nella frazione acetonica, esprimendo verosimilmente una diminuzione del grasso neutro.

Considerazioni generali.

L'estensione della ricerca, condotta su un numero notevole di sostanze, sebbene in più parti ancora incompleta, ci permette già di formarci un concetto abbastanza esatto della composizione chimica quantitativa del miocardio e di apprezzarne le alterazioni. Così ad esempio la completezza dell'indagine ci ha permesso di affermare che le variazioni dovute all'adrenalina osservate già da Page, Pasternack e Burt, sono solo apparenti secondo un criterio strettamente quantitativo: infatti riportate al peso in sostanza secca, le medesime sostanze ritornano a valori normali.

La prima logica preoccupazione, in un tema così poco noto, era quello di accertare i valori medi normali, in base a tecniche ben controllate, unicamente titrimetriche o ponderali: i risultati hanno del resto portato a confermare precedenti ricerche; citiamo quelle di Domagk, Sorg, Pfeiffer, Page, Pasternack e Burt, ecc. senza enumerare quelle sul glicogeno che tuttavia è sostanza assai variabile da specie a specie: solo per la colesterina i miei risultati, concordi con quelli di Pfeiffer, sono alquanto inferiori a quelli di Embden e collaboratori, e di Page Pasternack e Burt. I limiti di oscillazione

dei singoli valori sono abbastanza ampi, ma in genere il maggior numero delle determinazioni è perfettamente raffrontabile, e solo alcuni esemplari se ne scostano notevolmente, cosa che tuttavia non può risultare dalla tabella riassuntiva e che si vedrà solo nell'esposizione dei singoli risultati. Notiamo che mentre il fosforo totale presenta cifre più costanti in per cento di sostanza fresca, le sterine si comportano inversamente. Il glicogeno è quello che presenta le più ampie oscillazioni.

L'atireosi grave è caratterizzata da un modico aumento dell'acqua e da una diminuzione sensibile dei fosfatidi; questo fatto, che dalla cifra media non appare molto importante, è invece assai spiccato nell'atireosi grave, e la media è modificata da quei casi di scarsa gravità, dove i fosfatidi erano in quantità normale. L'atireosi è inoltre caratterizzata da una inversione del rapporto fra fosforo estraibile con alcool e con acetone, fatto che, in base alla insolubilità delle lecitine in acetone, dovrebbe portar a pensare a una diminuzione essenzialmente di lecitine. È importante che in questa stessa condizione le sterine non siano mutate; anche per il glicogeno tutti i valori rientrano nei limiti delle normali oscillazioni.

Non è possibile negare la verosimiglianza di un rapporto nella modificazione delle lecitine con l'aumento dell'acqua, assai evidente specialmente nelle fasi più gravi. Infatti i fosfatidi, secondo Löwe, sono capaci anche in mezzi organici di formare soluzioni colloidali, influenzabili dagli elettroliti in modo analogo alle serie di Hoffmeister e Pauli per le albumine; per di più i lipoidi hanno specialmente importanza nella composizione della membrana cellulare; modificazioni determinate della diminuzione delle lecitine con prevalenza di altri lipoidi altrimenti influenzabili dagli elettroliti portano indubbiamente a una modificazione della permeabilità cellulare. La causa della diminuzione dei fosfatidi ci sfugge completamente; è molto verosimile che essa sia in rapporto a condizioni generali dell'orientamento chimico dell'atireosi, piuttosto che secondaria ad alterazione funzionale della quale presumibilmente è una causa. Ricordo che con enervazione del simpatico Schimid ottenne ugualmente una diminuzione del 10 % del P. organico.

La tireotossicosi, condizione di una notevole ipereccitabilità e labilità funzionale, non determina grossolane modificazioni anche nei casi più gravi. Soltanto il glicogeno è profondamente diminuito o scompare. È verosimile che per buona parte la grande esauribilità della funzione allo stimolo adrenalinico sia in rapporto alla mancanza di questa riserva idrocarbonata; il fatto che gli stimoli più intensi non riescono a esaurire in condizioni normali questa riserva dimostra che il cuore sa ripristinare rapidamente le perdite di una sostanza necessaria alla continuità della funzione, ma indubbiamente non bisogna dimenticare che anche un fattore estrinseco, cioè l'ipereccitabilità nervosa, unitamente ai fenomeni degenerativi del miocardio condiziona la gravità del cuore basedoviano. Accanto alla diminuzione del glicogeno, verosimilmente in rapporto con processi anormali catabolici, è interessante notare un lieve aumento del fosforo totale. Di quest'ultimo appare specialmente aumentato il fosforo non lipoideo: questo fatto per ora non si presta a considerazioni; occorrerebbe ancora conoscere la frazione del fosforo inorganico, specialmente dei fosfati alcalini; non dimentichiamo tuttavia che la funzione è sempre strettamente legata alla reazione del mezzo e

che un eventuale aumento dei fosfati potrebbe rappresentare un fenomeno di compenso isto-chimico. L'aumento dell'acqua è verosimilmente in rapporto, almeno in parte, con una diminuzione dei grassi neutri nel residuo secco e con la scomparsa dei glicogeno (non si tratterebbe perciò di un vero aumento dell'acqua, ma di una diminuzione del residuo secco).

L'alterazione da adrenalina si riassume specialmente in un aumento dell'acqua, un vero edema del miocardio. Ricordiamo l'azione elettiva dell'adrenalina sui vasi coronari. Sebbene le ricerche sulla permeabilità della fibra striata abbiano dato risultati contradditori, le condizioni anatomiche del miocardio sono da quella spiccatamente differenti; anche la composizione chimica, e prevalentemente i lipoidi, non coincidono affatto e perciò musculatura striata e miocardio non possono esser considerati alla stessa stregua. Mutazioni della permeabilità e del calibro dei vasi, in parte sicuramente fenomeni di membrana, sono sufficienti a spiegare questa corrente in direzione del tessuto: la composizione chimica percentuale rimane quindi modificata per diluizione, ma la composizione percentuale del residuo secco è immutata. Anche le indagini istologiche hanno dimostrato che l'edema riguarda specialmente il connettivo del muscolo e non si traduce dunque con mutamenti sensibili della composizione elementare; soltanto altre indagini potranno rivelare modificazioni.

CONCLUSIONI.

Accanto ad alcune modificazioni della funzionalità cardiaca sperimentalmente provocate negli animali, con intensa e prolungata stimolazione adrenalinica, con tiroidectomia e con le tireotossicosi, si possono documentare alcune modificazioni chimiche strutturali del miocardio, diverse a seconda del mezzo usato per ottenere l'alterazione funzionale.

L'atireosi è caratterizzata da un modico aumento dell'acqua, e specialmente da una grave diminuzione dei fosfatidi; nella tireotossicosi si riscontra la scomparsa quasi completa del glicogeno; il fosforo totale è modicamente aumentato (specialmente la frazione non lipoidea): anche l'azoto totale è in lievissimo aumento: le sterine sono aumentate solo dopo somministrazione di polvere di tiroide, non per l'uso di tiroxina. I grassi sono diminuiti.

Nella prolungata stimolazione adrenalinica si ritrova solo un notevolissimo aumento dell'acqua che è interpretabile per la maggior parte come un vero edema.

RIASSUNTO.

L'A. potè dimostrare nel corso delle sue ricerche sulla composizione chimica del miocardio, che modificazioni funzionali ottenute con la tiroidectomia, con la tireotossicosi e con l'adrenalina si accompagnano a cospicue modificazioni chimiche delle quali le più rimarchevoli sono le seguenti:

— una forte diminuzione dei fosfatidi nell'atireosi;

— una forte diminuzione fino alla scomparsa del glicogeno nella tireotossicosi;

— un cospicuo aumento dell'acqua per uso di adrenalina.

Sono inoltre riferite altre modificazioni assai importanti dal punto di vista della funzione.

RIVISTE SINTETICHE

Le Encefaliti ed Encefalo-mieliti.

Prof. FRANCESCO GIANNULI

Docente di Neuropatologia nella R. Università di Roma.

La clinica e l'anatomia patologica da più di sei lustri sospingono lo studio delle malattie nervose lungo le vie della *Biologia*, per schiuderle più agevolmente gli orizzonti patogenetici. Fra i vari temi in discussione, quello delle *Encefaliti* ed *Encefalo-mieliti* affatica oggi le menti degli studiosi. La genesi di molte fra esse, è oscurissima, di poche è nota l'indole epedimica, di qualcuna ne è manifesta la genesi. Ma per quanto ardua appaia la via che conduce alla soluzione di questi problemi, per quanto lontana la meta, questo tema desta tanto e poi tanto interesse ed alimenta le migliori speranze. L'infanzia paga il tributo maggiore a queste malattie le quali, anche quando risparmiano la vita, lasciano relitti di squilibri nelle funzioni nervose e nelle sfere psichiche che pesano moltissimo sull'avvenire sociale dell'individuo.

Oggi interessa scoprire l'agente patogeno di molte fra esse le di cui origini si perdono fra le tenebri pre-natali, di molte che insorgono a carattere epidemico, di altre che accompagnano le infezioni le più varie.

All'uopo risuona ancora alle orecchie degli studiosi la voce di R. Kock il quale ammoniva che « *per scoprire l'agente di una malattia infettiva è necessario avere come ultimo e principale scopo la conoscenza della morfologia dell'agente che è causa di essa* ». A questa voce si tende ancora l'orecchio e si persiste a dirigere ogni sforzo per riuscire a conoscere la morfologia dell'agente patogeno di molte fra le *Encefaliti* ed *Encefalo-mieliti*, ad onta della resistenza che la natura oppone nel difendere i propri misteri. Misteri impenetrabili tuttora anche nel campo anatomo-patologico, nel quale, il più delle volte, più che da elementi diretti, si è costretti a trarre deduzioni diagnostiche da elementi analogici desunti dai referti delle encefaliti batteriche note, per risalire a quelle da cause infettive tuttora ignote, che sono la gran parte.

Ma dopo un lungo e fecondo cammino, la istopatologia del sistema nervoso, al presente, attende che le si apprestino nuovi metodi di colorazione, che le si schiudano vie nuove.

Per bene intendere l'importanza di questo tema, giova risalire la via già percorsa che, senza dubbio, corta ci appare in confronto di quella da percorrere, per raggiungere le nuove mete che si scorgono ai confini di più lontani, ma luminosi orizzonti.

*
* *

Dapprima si ebbe dell'*Encefalite* un concetto alquanto indefinito tanto che si riportarono ad essa i focolai di rammollimento da trombosi. Vi fu un tempo, infatti, in cui si confondevano, in una stessa descrizione, focolai da rammollimento e focolai encefalitici. Virchow, con le sue ricerche sulle trombosi e sulle embolie, portò un orientamento decisivo in questa materia e con lui si iniziò lo studio delle *Encefaliti che, apparentemente, non risultavano in rapporto con Malattie da Infezione.*

Ma per quanto il Virchow avesse nettamente chiarito il concetto che l'occlusione dei vasi oltre che di natura meccanica potesse pur essere conseguenza di stati irritativi o flogistici; gli studiosi si fermarono a lungo su questo punto, tanto controverso, al fine di trovare i caratteri differenziali fra *Encefaliti* ed *Encefalomalacie*.

Venne alla luce, in fra queste dispute, il lavoro di Virchow sulle *Encefaliti dei Neonati* del 1865, lavoro che era stato preceduto dalla scoperta delle cellule granulose di Gluge del 1837 cellule che, secondo Virchow, costituivano allora un segno caratteristico per differenziare le *Encefaliti* e, sul valore patologico del quale, convennero numerosi ed autorevoli indagatori. Ma al lavoro di Virchow non mancarono critiche. Hayem (2) e Jastrowitz (3) infatti riconobbero nelle cellule granulose una caratteristica istologica normale dei neonati e negarono ad esse ogni valore patologico. Redlich (4), Fleischl (5) alla loro volta, pur riconoscendo a queste cellule un carattere patologico, cominciarono a dubitare che potessero esse sole definire un processo di flogosi e a discutere se i processi isto-patologici della *Encefalite dei Neonati* dovessero considerarsi di natura flogistica o non piuttosto di natura necrotica.

Seguì un periodo di tempo durante il quale l'interesse degli studiosi fu attratto dalle flogosi suppurative del cervello; ma fu una parentesi che ben presto si chiuse e si ritornò al tema delle *Encefaliti*, per opera di Hayem, il quale nel 1868, descrisse il reperto anatomico della «*Encefalite Iperplastica*». Intorno a quel tempo Westphal (1872) (16) aveva notato, dopo infezioni gravi di Tifo e Vaiolo, manifestarsi l'atassia delle membra con disturbi della parola, fenomeni che furono successivamente spiegati come dipendenti da focolai multipli di mieliti o di encefaliti acute. Qualche anno più tardi il Leyden nel 1877 (7) pubblicò casi di *Paralisi Bulbari Acute* che dal reperto anatomico riconobbe conseguenza di processi infiammatori del *Bulbo*, casi che molte analogie venivano ad avere con i processi di mieliti e di encefaliti acute. Erano invero state illustrate osservazioni di *Mieliti Disseminate* e di *Mielo-encefaliti* da Otto e Foville (8), Meyer e Beyer (9), ecc. le quali si erano manifestate in conseguenza di malattia acuta da infezione e si parlò altresì da parte di Eisenlohr (10) anche di una « *Poliomielitis Bulbi* »; di una « *Poliomielitis Pontis* » e su quest'ultima tornò ad insistere, di poi, con maggiore copia di argomenti il Delprat nel 1890 (11).

Processi analoghi furono inoltre osservati dopo o nel decorso di infezioni varie; ma un passo decisivo verso l'autonomia patogenetica di tali processi encefalitici, fu fatto da Wernicke nel 1881 (12). Egli descrisse, specie negli alcoolizzati, una oftalmoplegia che potè dimostrare essere conseguenza di un processo acuto emorragico della sostanza grigia dell'*Acquedotto di Silvio*, processo che definì « *Poliomielite Acuta Emorragica Superiore* » considerando quella *Bulbare* e *Pontina* come « *Poliomielite Acuta Inferiore* ».

D'allora in poi l'oftalmoplegia andò sempre più ampliando il suo valore clinico e divenne indice di orientamento nelle più diverse forme di neuropatie e di cerebropatie. La *sindrome bulbare*, a sua volta, nelle sue note varietà (Sindrome d'Avellis; di Schimdt; di Jackson; di Tapia; di Babinski-Nageotte; di Cestan-Chenois) ebbe una più ampia trattazione da Goldflam (13) nel 1891 che,com'è noto, riescì a differenziare la « *Paralisi Pseudo-bulbare di Erb-Goldflam* ».

*
* *

Nel 1884 aveva già Strümpell (14) portato in discussione una nuova malattia « *La Paralisi Cerebrale Infantile* ». Riconobbe questa forma clinica come espressione di una *Encefalite* della regione motrice del mantello e intravide la parentela di essa, che denominò « *Polioencefalite* » con le « *Poliomieliti* » e pose inoltre il quesito se, per avventura, non dovessero considerarsi figlie di uno stesso agente patogeno. Dal punto di vista clinico la « *Paralisi Cerebrale Infantile* » ebbe conferma da parte di Benedickt (15) e Vizioli (16); ma la dottrina di Strümpell incontrò più opposizioni che consensi. Essa non poggiava su di un qualsivoglia referto di *Encefalite* in atto, bensì su alterazioni cerebrali postume di soggetti morti in età avanzata. Se si consideri che i focolai morbosi di svariata origine; emorragica, encefalomalacica o di tutt'altra natura, si riassorbono o si organizzano attraverso lo stesso processo istopatologico (con elementi forniti dalla nevroglia) così come nei focolai encefalitici, si comprenderà di leggieri che le lesioni postume: cisti, cicatrici sclerotiche, poroencefalie, non potranno giammai permettere di precisare quale possa essere stato, nella prima infanzia, la malattia acuta di origine. D'altra parte vari Autori, in casi di *Paralisi Cerebrale Infantile*, non sempre rinvennero processi localizzantisi sulla corteccia cerebrale.

Si erano venuti infatti pubblicando casi nei quali la lesione aveva avuto sede sottocorticale; altri nei quali la lesione era striata o talamica e non ne mancarono di quelli,

nei quali era stato interessato il peduncolo cerebrale. Strümpell allora corresse in parte, la sua dottrina col riconoscere che non tutti i casi di *Paralisi Cerebrale Infantile* potessero o dovessero essere identificati con le « *Polioencefaliti* » ma soltanto un gruppo ben limitato di essi.

Più tardi egli stesso dovette riconoscere che la localizzazione corticale non risultava costante e pensò allora di sostituire alla denominazione di « *Polioencefalite* » quella di « *Encefalite Acuta Infantile* ». Ma osservazioni ulteriori di Marie (17), Goldscheider (18), Siemerling (19), Redlich (20), Williams (21) ed altri avevano data già la dimostrazione che il processo flogistico della *Poliomielite Anteriore Acuta* dell'età infantile, pur essendo di origine vasale e pur localizzantesi prevalentemente nella sostanza grigia del midollo, non aveva anch'esso una unica esclusiva e costante sede e perciò tutti inclinavano a ritenere che non vi dovesse essere una netta separazione fra la *Mielite* e l'*Encefalite Acuta*. La possibilità infatti della coincidenza di una *Mielite Anteriore* ed una *Encefalite* nell'istesso bambino, fu dimostrata, dal punto di vista clinico ed anatomico, in seguito da Lamy (22), Neurath (23), Calabrese (24), Negro (25), Redlich, ecc. Vennero poi illustrate, dal punto di vista clinico ed anatomico, vere ed autentiche forme di *Encefaliti Acute*, nei bambini, per opera di Ganghofner (26), Sachs (27), Fischl (28), Fürbringer (29), Jaksch (30) ed altri.

Il tema delle « *Paralisi Cerebrali Infantili* », posto da Strümpell, continuò ad interessare gli studiosi e si venne inoltre indagando se fosse stato possibile che le paralisi cerebrali le quali si manifestavano in conseguenza di malattie infettive, avessero potuto essere anche esse della medesima natura. Strümpell (31) e Bruns (32) riconobbero una tale eventualità e la avvalorarono con numerose dimostrazioni anatomiche. Molto importante, da questo punto di vista, fu la osservazione pubblicata da Bruns di una *Paralisi Cerebrale Infantile* che risultò in rapporto con una *Encefalite* da *Influenza*.

D'importanza non trascurabile per il progresso scientifico alla conoscenza di queste cerebropatie, furono le ricerche sperimentali condotte da Mondino (33), Ziegler e Kammerer (34), Coen (35), Friedmann (36) ed altri, sulla istologia delle *Encefaliti*; nonchè tutte quelle altre ricerche che miravano a scoprire l'essenza dei processi suppurativi cerebrali e la specie di microorganismi che ne potessero spiegare la genesi.

Tra il 1890-93 pubblicazioni di Leichtenstern (37) avevano dato notorietà al fatto che, in conseguenza di epidemie di *Meningiti Cerebro-spinali*, si era riusciti ad osservare casi di *Encefaliti Acute* non suppurative e senza compartecipazione meningee. Vennero poi da Klebs (38) constatati focolai di rammollimenti ed ascessi encefalitici in una epidemia di *Meningite Cerebro-spinale*. Le osservazioni di poi che dimostrarono i rapporti delle *Encefaliti* con malattie d'infezione vennero facendosi sempre più numerose.

Rosenthal (39) nel 1886 si inspirò ad un concetto più unitario di tali flogosi cerebrali e spinali e parlò decisamente di « *Encefalomieliti Tossiche* o *Infettive* ».

Nel 1890 lo Strümpell (40), che era rimasto fermo sul concetto che quello delle *Encefaliti* dovesse essere un problema patologico dell'infanzia, pubblicò casi di *Encefaliti* anche in soggetti adulti e da tale eventualità clinica l'orizzonte di questa malattia si venne sempre più allargando. L'*Encefalite* cessava dall'essere una malattia propria, dell'infanzia per entrare nel vasto campo della Medicina Generale dove, ben presto, avrebbe dovuto prendere una posizione più che preminente.

*
* *

Ma per avanzare occorreva che avesse superato lo scoglio della dottrina anatomica delle localizzazioni, dottrina che continuò a dirigere l'evoluzione del pensiero scientifico, perseguendo l'analisi delle sindromi, sperando, con essa, di poter raggiungere più agevolmente quel concetto unitario patogenetico verso il quale la scienza si andava alfine orientando per prepararsi a differenziazioni ben più definite. Fu necessaria quindi una sosta per aver tempo di rispondere a quesiti sempre nuovi, per risolvere problemi sempre più oscuri, per fugare dubbi assillanti, per colmare sempre nuove e più ampie lacune. Il concetto delle *Encefaliti* spuntava fuori da vie cliniche diverse ed, al fine di sempre più definire i contorni del quadro anatomico-clinico, gli Autori si domandarono se, per caso, non vi dovesse poter esistere una intima relazione fra le sindromi cliniche, in apparenza, così varie che si erano venute denominando: « *Poliomieliti; En-*

cefaliti Bulbari, Pontine, Mesencefaliche; Polioencefaliti; Encefaliti dell'Età Infantile, ecc. ».

Ad un tal quesito si incaricò di rispondere, in modo esauriente, l'Oppenheim (40) il quale, mediante lo studio metodico di tutto l'asse cerebro-spinale, nelle forme le più varie di *Encefaliti* e di *Mieliti*, riuscì a stabilire che, in genere, le lesioni anatomiche, non risultavano mai uniche, ma bensì plurime. Ve ne erano di quelle che si rivelavano clinicamente e di altre che risultavano clinicamente mute. Persino nelle *Mieliti Trasverse* malattie aventi un quadro clinico fra i più autonomi ad una lesione anatomica, fra le più definite, si riescì a scoprire focolai flogistici in altre sedi spinali e cerebrali. Tutto ciò valse a coordinare tutte le varie sindromi di localizzazione, che fino allora, erano state elevate alla dignità di vere e proprie entità morbose verso una causa patogenetica unica.

Non inopportunamente il Rosenthal aveva parlato di « *Encefalomieliti* ». Tale diagnosi si venne d'allora in poi formulando in tutti quei casi nei quali sindromi spinali si associavano o si sovrapponevano a quelle cerebrali e viceversa, in malattie acute. Andò sempre più prendendo piede allora il concetto che, sotto le specie di quadri clinici, così variabili, si celasse « *la infiammazione della lunga colonna di sostanza grigia che circonda la cavità centrale del cervello e della midolla spinale* ».

Ciò premesso le sindromi avevano importanza relativa in quanto esse avrebbero potuto iniziarsi in alto, com'era l'evenienza la più frequente, con localizzazioni nel *Mesencefalo* (oftalmoplegia) e discendere verso i centri della parola o della deglutizione o delle membra, o viceversa, tenere la direzione opposta, dal basso in alto, e simulare le *Paralisi Ascendenti tipo Landry*.

Avrebbe potuto infatti la malattia localizzarsi nella lunga colonna di sostanza grigia che contorna i ventricoli laterali, o il terzo ventricolo, o l'acquedotto, o il canale midollare con sindromi bulbari o pontine pure o mesencefaliche pure, ovvero combinate bulbo-pontine; ponto-mesencefaliche; mesencefalo-diencefaliche, ecc. Le alterazioni anatomiche, per poco avessero sconfinato nella sostanza bianca, avrebbero notevolmente aggrovigliato i quadri clinici fino a togliere loro qualsivoglia caratteristica di riconoscimento.

Premesso un tal concetto le varietà di grado e di estensione delle lesioni anatomiche che si erano venute segnalando o raccogliendo in clinica, avrebbero dovuto essere messe in rapporto con la specie ed i generi diversi degli agenti infettivi, con la natura sempre variabile dei tossici, agenti sull'asse cerebro-spinale, nonchè con la più o meno intensa vitalità di reazione degli elementi mesenchimali (costituzione-temperamento) e dello stroma gliale.

Oltre i suddetti coefficienti causali, più o meno noti, avrebbero potuto e dovuto pesare nella definizione di questa o quella forma morbosa, per quanto in via indiretta, quei motivi funzionali che la dottrina funzionale-embriologica di Edinger era riuscita efficacemente a valorizzare.

Secondo tale teoria, nella scala dell'evoluzione i segmenti dell'asse cerebro-spinale, hanno una origine più o meno antica. In linea sommaria giova ricordare che il mantello cerebrale fa parte del neo-encephalon; il diencefalo, il mesencefalo, il ponte, il bulbo, la midolla, del paleo-encephalon. L'uno o l'altro segmento o per intossicazioni o per infezioni possono essere permanentemente immersi nel liquido cerebro-spinale intossicato od infetto. Essi resistono in ragione della loro età e del loro defaticamento funzionale. I segmenti più vecchi e più stanchi soccombono prima nella lotta.

Questa resa più o meno precoce contribuirebbe, solo in parte, a spiegare la frequenza generica ad ammalare di questo o quel segmento dell'asse cerebro-spinale e delle sindromi cliniche relative. Si potè infatti sospettare ad es. che nei bambini i quali cominciano a servirsi delle loro mani per la prensione, la malattia inclini a localizzarsi nel segmento cervicale del midollo con la sindrome superiore della *Poliomielite Cervicale Anteriore*. Negli altri più maturi, che già camminano, nel segmento lombo-sacrale del midollo, con la sindrome della *Poliomielite Anteriore Lombo-Sacrale* e quindi con tutte le varietà e le deformità del piede paralitico, piatto, equino, varo o valgo, ecc.

Ma se queste ragioni funzionali riescono ad avere un certo valore per le localizzazioni midollari, l'importanza di esse perde sempre più valore a spiegare, ad esempio, le localizzazioni bulbari, pontine e mesencefaliche, le quali si incontrano in tutte le età,

e in rapporto con le più svariate cause patogenetiche. Furono infatti descritte sindromi di emiplegie o diplegie facciali, anartrie di origine bulbare a decorso acuto o subacuto associate o meno a paralisi dell'ipoglosso da *Poliomieliti Ponto-bulbari;* furono segnalate oftalmoplegie più o meno complicate, associate a tremori negli arti o ad atassie in relazione con localizzazioni mesencefaliche e non mancarono di essere descritte forme ancora più complesse, in conseguenza di infezioni ed intossicazioni, le quali, pur riferentisi a note localizzazioni bulbo-ponto-mesencefaliche venivano dissimulate sotto le note cliniche della *Miastenia Pseudo-Paralitica.* Risalendo il Diencefalo ed il Mantello Cerebrale si vennero segnalando *Paralisi Cerebrali Infantili* con emiplegia spastica e con diplegie simulanti il *Morbo di Little,* ovvero con Monoplegie o Emiplegie o Tetraparesi con Rigor, Corea ed Atetosi, allorquando la localizzazione della malattia fosse stata lo *Striato* o il *Talamo.*

*
* *

Il Winckler (1918) (12) descrisse una sindrome molto rara che si potrebbe denominare «*La sindrome del IV Ventricolo*» in casi di *Encefalite* dell'infanzia che venga a complicarsi con la «*Meningite Sierosa*».

La detta complicanza deve tenere in guardia i Neuropatologi, ma molto più i Pediatri, dappoichè essa può rendere gravi anche *Encefaliti* di lieve entità e dar luogo persino a danni irreparabili. Se il medico non è attento alla diagnosi e non è pronto ai soccorsi, cade in gravi personali responsabilità. Complicanza codesta che, nei bambini, non è frequente, ma non è neppure rarissima. Gli è perciò che, in ogni caso di *Encefalite,* la puntura lombare decompressiva o esplorativa diventa doverosa per difendere l'infanzia dai pericoli o dalle mutilazioni di questa temibile eventualità che, per lo più, si cela sotto quadri clinici di difficilissima interpretazione.

Se per caso l'*Acquedotto di Silvio* si ostruisce, per rigonfiamento flogistico delle pareti, ha luogo l'idrocefalo nei ventricoli laterali; ma peggio ancora, nel IV ventricolo Ma con o senza ostruzione dell'*Acquedotto* si deve inoltre temere una pressione troppo elevata nel IV ventricolo con conseguenze talvolta letali. Se una o l'altra di tali circostanze si verificasse in un bambino, di almeno due anni di età, nel quale la grande fontanella è sul punto di consolidarsi e nel quale le fontanelle laterali sieno già chiuse, non è da aspettarsi soltanto, come conseguenza postuma irreparabile, il *caput quadratum* caratteristico dell'*idrocefalo interno;* ma bensì il sollevamento della volta del cranio in alto il così detto «*cranio a torre*». Meltzer (43) ha data la prova che di 20 ciechi con *cranio a torre,* se ne trovano sette che devono la loro cecità alla *Meningite Sierosa* sopraggiunta avanti il terzo anno di vita per distensione eccessiva del 3° ventricolo e dell'*Infundibulum,* cecità da lesione del chiasma dei nervi ottici. Certo l'intelligenza può rimanere intatta nei *crani a torre,* ma sovente i nervi olfattivi e, più che altro, i nervi ottici possono essere irreparabilmente compromessi.

Nei casi di idrope repentino del IV ventricolo, si troverà minacciato il *Nucleo primario* del *Nervo Cocleare;* nel recesso laterale del ventricolo, si troverà compresso anche il *Tubercolo Acustico* e la *Radice Laterale* del *Nervo Ottavo.* La minaccia sui centri acustici è immediata e se non si ricorre alla puntura, si potranno, lamentare come conseguenza o la sordità e, nei casi più gravi, con la compromissione di altri centri bulbari, il *Sordomutismo.*

La sindrome clinica che dà conto dell'aumento rapido di pressione del quarto ventricolo è quella dei *Nuclei* di *Dejters* e di *Bechterew* e dei *Nuclei Cerebellari del Tetto* di cui già si è detto avanti.

La sindrome, secondo Winkler, è contradistinta da sordità uni o bilaterale, rotazione del tronco intorno al proprio asse o verso destra o verso sinistra, secondo dove maggiormente si fa sentire l'azione della pressione sul *Restiforme* dell'uno o dell'altro lato, flessione rigida del capo e del tronco all'indietro e rotazione forzata delle braccia all'indietro, sintomi atassico-statici nella sfera motrice e talvolta movimenti incoordinati ed involontarii del tronco e degli arti. Sindrome codesta che non va ricordata abbastanza ai Neurologi o Pediatri in tema di *Meningite Sierosa.*

Fu messa anche in rapporto dopo attacchi cerebrali di *Encefaliti* e *Meningiti Sierose* la sindrome del *Semi-idiotismo Versatile* ed *Agitato* di Bourneville.

*
* *

Il concetto unitario dell'attacco di particolari infezioni all'asse cerebro-spinale continuò a prendere piede e ad illustrare i rapporti delle più varie malattie infettive con le *Encefaliti* ed a questo tema si portarono, negli ultimi quarant'anni, notevoli contributi.

Aveva continuato il Leichtenstern a pubblicare di simili casi. Sindromi di *Encefaliti* furono descritte nelle Endocarditi; in altre malattie infettive vennero segnalate oftalmoplegie emorragiche per quanto una buona parte di Autori inclinasse a riconoscere loro una origine tossica.

Si tornò sui casi già pubblicati di *Encefalite da Influenza* e ad un tal tema notevoli contributi portarono Strümpell, Königsdorf (44), Goldscheider (45), Bucklers (46), Neurath (47), Nauwerck (48), Cantani (49). Nauwerck dimostrò il bacillo di Pfeiffer in cervelli di *Encefalite da Influenza* e poi fu rinvenuto il *Pneumococco di Fränckel* da Sander (50) e Masetto (51) nei soggetti colpiti da *Pleuro-empiema post-pneumonico*.

Un diplococco inoltre di specie ignota fu descritto da Hermenan (52) nelle *Meningoencefaliti Genuine*. Sander, Keen e Southard (53) videro lo stafilococco piogeno albo in casi di *Delirio Acuto*. Gurschmann (54) osservò focolai di *Encefalite* in casi di splenite settica e negli strati perivasali dimostrò presenza di bacilli ed identica dimostrazione potè darne il Fränckel (55) in un caso analogo.

Encefaliti inoltre si vennero notando dopo la Scarlattina, la Rosalia, la Varicella, la Difterite. In quest'ultima forma morbosa si incontrarono più frequentemente le forme nevritiche o quelle miste polioencefalo-nevritiche con oftalmoplegie insorgenti acutamente. *Encefaliti* furono notate dopo gravi Polmoniti, dopo le Angine Settiche, dopo la Pertosse, dopo l'Eresipela, il Tetano, la Rabbia, la Tubercolosi e si fece di cotali *Encefaliti*, secondarie ad altre infezioni, un gruppo a parte.

Si insistette tenacemente su questa via con l'intento di poter rintracciare e riconoscere l'agente delle varie *Encefaliti;* ma dopo tentativi tenaci, ma non risolutivi, si dovette convenire nel riconoscere che le varietà di microorganismi che si erano venuti selezionando, con ogni probabilità, dovevano aver fatto parte di *Infezioni Miste*.

Il quadro clinico quindi continuò a costituire l'indice di orientamento alle differenziazioni genetiche; dal momento che i referti isto-patologici e batteriologici non riuscivano ad offrire che criteri generici di processi flogistici e necrotici del tessuto nervoso a generi di *Infezioni Miste*.

Venne poi la volta delle *Encefaliti Traumatiche* che dette lo spunto a quel vivace dibattito che si svolse, nell'agone scientifico, per riconoscere e definire, clinicamente, *le Emorragie ed i Rammollimenti Cerebrali Post-traumatici*.

In tempi poi a noi più vicini, si fu corrivi a riconoscere dovunque *Meningiti Sierose Traumatiche*, senza dare la dimostrazione dell'*Encefalite Traumatica Primitiva*. Con non dissimulata ingenuità si scambiò l'*Hydrocephalus Angioneuroticus di Quincke* con la *Meningite Sierosa* e la molla dell'interesse riescì a fecondare e moltiplicare quadri più che artificiosi di *Meningiti Sierose*, onde questa complicanza, in *Infortunistica*, fu sul punto di detronizzare la *Nevrosi Traumatica*, riuscendo a godere il suo quarto d'ora di tronfia notorietà.

*
* *

Nella Clinica e nei Laboratori però si volgeva sempre lo sguardo alle *Encefaliti* e *Poliomieliti*, così dette, *Primitive* su quel tema cioè sul quale avevano già richiamato l'attenzione il Leichtenstern, Strümpell, Goldscheider, Salomonsohn (56), Oppenheim, Kaiser (57), Nonne (58), ecc.

Le epidemie inoltre di Poliomieliti (Heine-Medin) che si dovettero lamentare in Norvegia, in Austria, in Stiria, in Garinzia, ecc. ed il dramma della *Encefalite Epidemica di von Economo* vissuto, nel periodo post-bellico, elevarono ancora più questo tema ad importanza sociale e di esso s'impadronì l'*Istituto Pasteur* che, nello studio di queste malattie, aggiunse un altro aureo serto alla propria gloriosa tradizione scientifica ed imperitura missione umanitaria.

Il merito di queste nuove e feconde ricerche va tutto al Levaditi ed ai suoi eminenti collaboratori. Furono oggetto di studio: la *Poliomielite* (*Heine-Medin*), la *Encefalite Epidemica*, la *Encefalite da Herpes* e la *Encefalite da Vaccino*. Attraverso esperienze biologiche, di grande valore, dalle quali venne alla luce *la teoria del «Neurotropismo»* e *la notevole scoperta mercè la quale si dava la dimostrazione che le Polio-*

mieliti e le Encefaliti, oggetto di studio, ripetessero la loro genesi da Ultravirus Neurotropi del tutto differenti, ma facenti parte di uno stesso gruppo biologico, aventi caratteri comuni.

Si riuscì invero a dimostrare la loro affinità per l'epitelio del foglietto embrionale ectodermico (cornea, pelle e sistema nervoso), si raggrupparono quindi queste affezioni sotto il capitolo delle « *Ectodermosi* ». E dappoichè presso che tutti i generi di *ultravirus* si dimostrò un'affinità più o meno marcata (facoltativa o obbligatoria) per il nevrasse; gli autori credettero di differenziarle sotto la denominazione di « *Ectodermosi Neurotrope* ».

La pelle (epidermide) e la midolla spinale si trovavano ai due estremi della scala delle affinità degli *Ultravirus Neurotropi*.

Dalle suddette esperienze risultò altresì che quanto più un *virus* acquista affinità per l'ectoderma, propriamente detto, meno la serba per il sistema nervoso centrale e viceversa. Da tal punto di vista si riescì a riconoscere che il *Vaccino*, all'origine, è il meno neurotropo dei *virus* del gruppo e che il germe della *Poliomielite (Heine-Medin)* è il più acclimatabile al nevrasse; è il *virus* più squisitamente neurotropo. Quello della *Encefalite Epidemica* e della *Rabbia* sembrerebbero stare, rispetto ai precedenti, in una zona intermedia lungo la scala delle affinità per il nevrasse. Si venne inoltre a scoprire che il *virus dell'Herpes*, fra le diverse varietà dei germi del gruppo encefalitico è quello che produce le lesioni cutanee le più costanti ed offre le affinità le più incostanti per il sistema nervoso.

Circa il *Vaccino*, il Levaditi (59), da una lunga serie di esperienze, venne alla conclusione, che partendo da un *Vaccino Ordinario*, costituito dal contenuto delle pustole che si sviluppano sulla pelle delle vitelle, che ha elettività prevalente per l'epidermide, è possibile ottenere un *virus* che, introdotto nel cervello del coniglio, vi si sviluppa rigogliosamente, provocando una *Encefalite* mortale. A *virus* di tanta virulenza ed affinità per il nevrasse si arriva dopo varii passaggi attraverso cervelli o testicoli di conigli. Allorquando il *virus* si è adattato a vivere nel cervello, può essere trasmesso con risultati sempre positivi da cervello a cervello di animale. Esso si comporterebbe pertanto come quello della *Rabbia*, raggiunto che abbia il massimo grado di virulenza per via sotto-durale. Allora prenderebbe il nome di *Virus Fisso* o *Neuro-Vaccino* che nei confronti dell'affinità per i tessuti, si differenzierebbe grandemente dal *Vaccino* originario avente affinità per il derma e che l'Autore propone di denominare *Dermo-Vaccino*.

Esperienze condotte in Italia dal Cattaneo (60) vennero a conclusioni non del tutto conformi a quelle del Levaditi. Secondo l'Autore italiano non tutti i *Vaccini*, ma soltanto alcuni ceppi speciali, forse originariamente diversi dagli altri si adatterebbero ad attecchire nel cervello e sarebbero quindi capaci di assumere le proprietà di quelli che Levaditi definisce *Neuro-Vaccini*. È questa una grave questione che promette ulteriori sviluppi, nel campo della profilassi sociale e nel capitolo della patogenesi di alcune forme di *Encefalomieliti* da *Vaccinazione*.

Oggetto di studi e di esperienze condotte con il medesimo rigore di metodo è stato l'*Herpes Zoster*.

La natura infettiva di esso secondo A. Thomas (61) è dimostrata dall'evoluzione clinica (febbre, malessere generale, adenite), dall'anatomia patologica, da varie circostanze etiologiche (contagiosità, genio epidemico) e dall'immunità.

Secondo questo Autore il campo di infezione dell'*Herpes Zoster* sarebbe assai più vasto di quanto non si fosse creduto a tutta prima. Alcuni Autori hanno potuto osservare casi nei quali le lesioni infiammatorie avevano colpito il nevrasse acutamente, provocando una vera sindrome *Encefalitica* conclusasi con morte rapida.

Una tale malattia molte analogie presenta con l'*Encefalite da Herpes* e si è giunti perfino ad identificare i due *virus*, tanto che si è constatato come il *Virus da Herpes*, possa produrre una forma clinica conforme a quella dell'*Herpes Zoster*, allorquando, avendo accresciuta la sua virulenza, abbia acquistato affinità elettive per il nevrasse. D'altra parte sono note le discussioni che si sono dibattute circa i rapporti fra *Herpes Zoster* e *Varicella*.

Netter e Urbain (52) hanno potuto dimostrare che l'*Antigene* presente nelle croste di *Varicella* fissa il *Complemento* a contatto del siero di soggetti colpiti da *Zoster* e che, inversamente, l'*Antigene*, presente nelle croste di *Zoster*, fissa il Complemento a contatto del siero di *Varicella*. In tal modo lo *Zoster* sarebbe l'anello di unione fra le infezioni

propriamente dette, del sistema nervoso e le *Malattie Eruttive*. Tali *virus* possono acquistare affinità elettive per il nevrasse e dar luogo ad *Encefaliti* ed *Encefalo-mieliti* o *Mieliti* postume a *Neuro-Radicoliti* e *Gangliti periferiche Inter-vertebrali*.

Questo rapido e fugace cenno sulle dottrine biologiche che aprono alla Neuropatologia così vasti e luminosi orizzonti riesce appena a dare una pallida idea dei problemi che travagliano le menti degli studiosi tutt'ora intenti a chiarire la patogenesi delle *Encefaliti* ed *Encefalo-mieliti*.

* * *

In tema di *virus* e di *sieri* di un nuovo capitolo di arricchisce la patologia nervosa e una nuova serie di pericoli sono segnalati, dai quali occorre difendere il nevrasse.

Il capitolo che questi pericoli e queste minacce cerca di illustrare è quello delle *Paralisi Nevritiche*, delle *Poliomieliti* ed *Encefalo-mieliti Post-Siero-terapiche*. Dopo i *vaccini* è la volta dei *sieri!*...

Durante la guerra J. Lhermitte aveva avuto occasione di insistere sulla eventualità di paralisi che raggiunsero il territorio delle prime radici del plesso brachiale e che si manifestarono in seguito a terapia *anti-tetanica*. Baudonin e J. Hervy (63) descrissero una paralisi sieroterapica del *Gran Dentato* ed insistettero sulla localizzazione elettiva di tali paralisi in corrispondenza delle radici della C 5 e C 6 e sui caratteri di esse, di paralisi amiotrofiche con R. D. di tipo radicolare dissociato e sovente parcellare. A. Thomas osservò una paraplegia da polinevrite sensitivo-motrice sopraggiunta dopo una sieroterapia antistafilococcica in una donna che si era ammalata di infezione puerperale. Tetraplegie dolorose con tachicardia si osservarono dopo l'uso di siero antidifterico in bambini.

Il Redlich (64) riferiva alla Società Neurologica Tedesca nel 1929 in tema di *Neuropatie da Infezione*, di aver osservato un caso di *Poliomielite* in conseguenza di inoculazione di *Siero Antirabbico*.

A tal proposito è vivo e presente alla mia memoria un caso che io seguii in tutta la sua evoluzione e che ebbi l'opportunità di osservare, in consulto, col Prof. Puntoni e col chiarissimo collega G. Simonetta, medico curante. Una signorina dell'età di 32 a. dopo una prima serie di iniezioni antirabbiche, presentò una forma di nevrite sciatica dell'arto sinistro, là dove aveva riportato la morsicatura del cane e dove erano state praticate le iniezioni di siero. Seguirono parestesie diffuse, tanto all'arto inferiore sinistro che al destro con manifesta atassia. Poi si svolse il quadro di una *Polinevrite* a carattere prevalentemente sensitivo e progressivamente ascendente fino ai plessi brachiali, *Polinevriti* e *Radicoliti* che furono, durante il decorso, accompagnate da febbre. Seguì poi paraplegia da poliomielite, con paralisi vescicale e distrofie muscolari e cutanee. Non si osservò ombra di interessamento nei plessi cervicali, nei nervi cerebrali, nè si ebbero a lamentare fenomeni encefalitici. Coscienza sempre vigile e presente; mente lucidissima. La malattia chiuse la sua evoluzione nel giro di un anno. È difficile poter descrivere le sofferenze di questa inferma che aveva parestesie dolorose estese a tutto il corpo e di tale intensità e molestia da non tollerare il tocco della biancheria sulla pelle. Dolori terebranti, lancinanti, urenti lungo tutti i tronchi nervosi, le davano esaltazioni di furore esasperante e di tragici abbandoni, così che dovette vivere sotto l'azione della morfina per circa 12 mesi. Le atrofie muscolari, la paralisi della vescica e del retto, i decubiti, le dettero la morte tanto invocata ed aspettata a 33 a.

Un caso di *Polinevrite* da *Siero Antirabbico* è stato descritto, recentemente, dal Dott. Lino Rubani, direttore dell'Istituto Antirabbico di Faenza, *Polinevrite Lombo-sacrale* che volse a guarigione nel giro di dieci giorni.

Da questa scarsa letteratura, che si possiede, deve dedursi che il Siero Antirabbico ascendendo, attraverso i nervi, al midollo; può dar forme di Mieliti mortali secondarie a Polineuriti, Radicoliti e Gangliti Periferiche.

Per quanto si riferisce alle *Paralisi Radicolari Post-siero-terapiche* è stato osservato che la loro evoluzione si era svolta nel giro di uno o due anni. Si andò alla guarigione ancora più sollecitamente nei casi benigni, ma si ebbero a lamentare postumi di atrofie muscolari, nel *Gran Dentato, Deltoide, Sopra-spinoso* e *Sotto-spinoso* nei casi gravi. Una certa elettività, per il *plesso brachiale* è stata riconosciuta nelle paralisi periferiche post-siero-terapiche finora note.

Allo stato attuale delle nostre cognizioni una discussione su questo tema sarebbe prematura. La Clinica ci avverte che occorre sorvegliare l'azione dei *vaccini* e dei *sieri* di

cui si fa oggi un così largo uso in terapia, per la difesa del sistema nervoso che è terreno fecondo per esaltare la virulenza dei *Vaccini* e quella dei *Sieri*.

*
* *

Si tentò inoltre di tracciare dei *confini anatomici* a queste varie specie di cerebropatie e ad una tale fatica si sobbarcò il Pette (66) che fu relatore sul tema «*Infezione e Sistema Nervoso*» al Congresso della Società dei Neurologi tedeschi del 1929.

Egli divise, dal punto di vista anatomico, queste malattie, in due gruppi fondamentali.

Nel *primo gruppo* riunì tutte quelle cerebropatie o mielopatie nelle quali l'agente morbigeno intacca prevalentemente la *sostanza grigia* dell'asse cerebro-spinale.

Nel *secondo gruppo* quelle altre nelle quali l'agente morbigeno intacca prevalentemente la *sostanza bianca*.

Nel *primo* sarebbero comprese: La *Encefalite da Herpes;* la *Encefalite Epidemica;* la *Poliomielite* (Heine-Medin), la *Rabbia*, la *Malattia di Borna*, l'*Herpes Zoster* ed alcune forme di *Poliomieliti* precedute da *Polinevriti* che molte analogie hanno con le *Paralisi Ascendenti di Landry*.

Nel *secondo gruppo* il Pette vi include le *Encefalomieliti da Vaccino* o quelle postume a malattie esantematiche (Morbillo, Varicella, Vaiolo, Scarlattina, Rosalia) ed altre conseguenti ad altre infezioni acute come ad es. alle *Angine Infettive*, al *Tifo*, alle *Febbri Gastro-Enteriche* acutissime, ecc. Riportò anche a questo gruppo le *Sclerosi Cerebrali Acute*, nonchè alcune e svariate forme di *Sclerosi Diffuse Cerebro-Spinali*.

Dai rilievi isto-patologici dell'Autore si deduce che nelle malattie del *primo gruppo* l'azione del *virus sarebbe stata diretta sul parenchima e avrebbe provocata una pronta reazione gliale; laddove i processi mesenchimali sarebbero stati fenomeni concomitanti di scarsa importanza.* Le reazioni quindi meningo-infiammatorie sarebbero come intensità e distribuzione in rapporto indiretto con le regioni cerebrali della corteccia maggiormente colpite.

La più o meno grave compartecipazione delle cellule nervose sarebbe stata variabile nelle singole malattie del gruppo. Morfologicamente più compromesse sarebbero state nella Poliomielite (Heine-Medin); *molto meno nella Encefalite da Herpes.*

Nella prima poi s'incontrerebbero i processi di Neuronofagia precocissimi che, in misura appena apprezzabile, si avvertirebbero nelle seconda malattia. La Rabbia e la Malattia di Borna presenterebbero un grado medio di Neuronofagia che, per grado ed intensità, sarebbe ad un gradino medio fra la Poliomielite (Heine-Medin) *e l'Encefalite da Herpes. Il processo morboso altresì avrebbe affinità per date regioni. Nella Poliomielite questa sede sarebbe la sostanza grigia della midolla, nella Rabbia e la Malattia di Borna sarebbe prescelto il grigio cavitario, nella Encefalite Epidemica la sostanza grigia confinante il 3° ventricolo e l'Acquedotto di Silvio. Nelle forme radicolitiche che si evolvono sotto il quadro della Paralisi di Landry la localizzazione elettiva sarebbe stata quella dei Gangli Intervertebrali.*

Fece inoltre l'Autore una differenziazione anatomica più generica fra *Encefaliti* da *Batterii* ed *Encefaliti* da *Virus Ultravisibili* e credette di enunciare un postulato anatomico che non trova sanzione nei fatti. Affermò che la presenza di plasma-cellule nelle avventizie vasali, deporrebbe per la presenza di un agente infettante ed ispirandosi a premesse enunciate dal Levaditi, vi si associa, riconoscendo che *nelle infezioni da Virus Visibili è primieramente alterato il mesenchima e secondariamente il parenchima e viceversa nelle cerebropatie derivanti dall'azione di Virus Invisibili.*

Dissi essere questi postulati non in armonia con i fatti, generalmente osservati ed invero si sa che reazioni mesenchimali nell'avventizia vasale si incontrano anche, in un gran numero di cerebropatie non infettive e si conosce altresì, dalle ricerche anatomiche sulla *Paralisi Progressiva*, che plasma-cellule si incontrano in cervelli ove non sono dimostrabili *Spirocheti* ed assenza di plasma-cellule è dato anche di constatare in aree cerebrali gremite di parassiti.

Questo tentativo di differenziazione anatomica, come era da prevedere, trovò autorevoli oppositori e primo e, più autorevole fra tutti, lo Spielmeyer (66). Tutti convennero nel riconoscere che i criteri istopatologici che stanno a definire i processi irritativi e flogistici del sistema nervoso obbediscono a delle leggi fondamentali di patologia generale che non sono stati ancora sostituiti. Tali criterii sono comuni ai più svariati generi di ele-

menti irritativi o flogistici *ond'è che la Isto-patologia, al presente, non dispone di criteri differenziali che stiano a base di una differenziazione genetica.*

Le reazioni fondamentali dei tessuti nervosi hanno un non so che di comune che non permette ancora di distinguere i processi di flogosi da batteri o da virus, da quelli dovuti ad agenti infettanti o a cause tossiche. Dalla Patologia Generale si apprende che l'agente infettante cagiona danni nel tessuto funzionante e stimola i processi di difesa che sono i processi infiammatori, propriamente detti. Tale ordine di fatti si svolge tanto nelle infezioni batteriche, quanto in quelle da *virus* filtrabili. Il Pette poi pare includa nel tessuto parenchimatoso anche la *Glia*, la quale, pur essendo di origine ectodermica presenta di fronte ai processi di difesa od infiammatori, caratteri analoghi a quelli mesenchimali e non a quelli parenchimatosi propriamente detti.

Nel sistema nervoso centrale i processi infiammatori, com'è noto, hanno attributi propri. Se in altri organi sono in gioco processi reattivi localizzantisi nel tessuto congiuntivo vasale, nel sistema nervoso questa reazione si divide fra l'interstizio gliale ed il mesenchima. Agli elementi leucocitici e linfocitici ed istocitici mesenchimali si mescolano speciali forme di cellule gliali (polinucleati di Spielmeyer). Questa reazione gliale, nelle malattie infettive della più diversa natura, si svolge in maniera più o meno indipendente dalla reazione del mesenchima. È noto, per opera di Spielmeyer, come si possa avere una reazione di *Glia* puramente funzionale cioè senza che vi siano alterazioni anatomiche dimostrabili negli elementi del parenchima. La *Glia* è stroma ed ha, come tale « *funzione di stroma* » (Askanazy) (67) essa divide con il mesenchima le più importanti proprietà similari organizzative. Considerarla nei processi infiammatori alla medesima stregua degli elementi parenchimali vuol dire negarle tale funzione di stroma. Nelle più svariate forme di malattie infettive in cui è in atto un danno del parenchima ed un aumento del meccanismo della difesa vitale; sono comuni gli aspetti dei tessuti, nei loro tratti fondamentali vuoi che si tratti dell'azione di un agente visibile o invisibile, di un danno tossi-infettivo o di un agente tossico esogeno od endogeno. In tutti questi vari e consimili casi si vede entrare in attività lo stesso apparato di difesa. Nei svariati e più o meno intensi processi infiammatori secondo gli originali studi di Rössle (68) ciò di importante che possa venire a conoscersi è la varietà di forma e di origine delle cellule infiammatorie provenienti dal sangue o da lo stroma gliale. Questi dati per quanto importanti, nessun indice di orientamento offrono mai per una differenziazione genetica, la quale, ad onta dei lodevoli tentativi del Pette, rimane tuttora affidata alla *Batteriologia ed alla Clinica*.

Tutto quanto si è detto vale altresì a comento della definizione anatomica che l'Autore ha tentato, per differenziare dal *primo* il *secondo gruppo* di malattie. A molte di queste poi, a differenza delle altre, è mancato finora un sub-strato biologico perciò preme più che sulle altre l'interesse e la necessità di rintracciare criteri differenziali atti a definirne i generi e le varietà diverse.

Secondo il Pette, *nelle malattie del secondo gruppo si rileverebbe la distruzione delle guaine midollari delle fibre della sostanza bianca in maniera diffusa od a focolai; laddove i cilindrassi non verrebbero colpiti in egual misura e sarebbero perciò risparmiati. L'acuzie e l'intensità del processo deciderebbe delle varietà del quadro istologico, la reazione mesenchimale sarebbe tenue e puramente sintomatica. Nelle aree più colpite la Glia sarebbe aumentata in una estensione non facilmente delimitabile. Si noterebbero, in prevalenza, gli elementi gliali giovani. Le cellule nervose gangliari sarebbero colpite da alterazioni acute ed intorno ad esse raramente si riuscirebbe a dimostrare un attivo processo di* Nueronofagia. *La sostanza grigia, per quanto non sia la sede primitiva del processo, non ne resta del tutto immune; più frequentemente colpiti si riveleranno i Nuclei della Base del Cervello.*

L'autore poi mettendo in luce le analogie fra questi processi acuti e quelli delle *Sclerosi Cerebrali Acute*, tende ad unificare i due processi e, avvalendosi sempre di argomenti analogici, arricchisce il secondo gruppo includendovi anche tutte le forme subacute e croniche di *Sclerosi a Placche*.

Tale sconfinamento si dovette lamentare a causa del carattere istopatologico niente affatto specifico col quale l'Autore ha tentato di differenziare, dal punto di vista anatomico, il *secondo gruppo* di malattie, che, dal punto di vista istologico più riflette il quadro delle *Encefalo-Mieliti Disseminate*. Substrato anatomico che è comune ad un numero non indifferente di cause patogene delle quali, per la gran parte, non del tutto conosciute o differenziate, così come quelle tuttora oscurissime della gran parte delle forme morbose che costituiscono il secondo gruppo di *Encefaliti* ed *Encefalo-Mieliti* del Pette.

*
* *

Indipendentemente, infatti, dalle *Encefalo-mieliti Disseminate* che accompagnano, in via contingente, la *Vaccinazione* o le *Malattie Esantematiche*, molte di esse hanno etiologia oscurisissima, per quanto, a volte, si presentino con carattere epidemico. Esse invero attendono dalla *Biologia* quella definizione ed autonomia etiologica che nè la *Clinica* nè l'*Anatomia* sono riuscite a dar loro. Che sia difficile, nelle fasi iniziali delle singole forme morbose, differenziare istologicamente una *Encefalo-mielite Disseminata* da una *Sclerosi Cerebrale Acuta* non vi è chi osi contestarlo; ma questa impotenza diagnostica non può in alcuna maniera, avvalorare una pretesa identità anatomica e patogenetica fra *Encefalo-mielite Disseminata* e *Sclerosi a Placche* come si inclina a riconoscere dal Pette e da altri. Da una schiera di Autori invero si opina che la *Encefalo-mielite Disseminata* debba essere nettamente separata dalla *Sclerosi a Placche*, da un'altra si tende a fonderle e ad identificarle.

Non giova dissimularsi le difficoltà dei giudizi diagnostici nei casi di transizione fra una *Encefalo-mielite Disseminata* ed una *Sclerosi a Placche*, a decorso acuto, non giova misconoscere la gravità del problema che si dibatte, nè può omettersi dal tener conto dell'autorità indiscussa dei nomi che si sono schierati pro e contro l'una o l'altra tesi; pur tuttavia una modesta deduzione può trarsene ed è quella che l'anatomia non è ancora in grado di trovare la chiave alla soluzione del problema.

Egli è certo che le *Sclerosi* a *Placche* si differenziano dalle *Encefalo-mieliti Disseminate* e dal punto di vista clinico e da quello del decorso e da quello anatomico; chè la esuberante proliferazione gliale nei casi maturi di *Sclerosi*, non regge al confronto con quella modesta dell'*Encefalo-Mielite Disseminata*. È da notare altresì come opportunamente fanno osservare E. Müller (69) e Redlich (70) che quei focolai sclerotici che si incontrano sovente, dopo malattie acute infettive devono considerarsi non come espressioni di *Sclerosi Multiple;* ma come *Sclerosi Secondarie*, nel senso di Ziegler e Schmaus. Ma a parte ciò, il Redlich fa osservare che se dovesse riconoscersi anche per la *Sclerosi a Placche* quale agente etiologico un *virus ultravisibile* così come si inclina a riconoscerlo per molte delle *Encefalo-Mieliti Disseminate*, come spiegare allora le remissioni, le esacerbazioni della malattia, distanziantisi a traverso decorsi di decenni così come si è soliti osservare nel decorso clinico della *Sclerosi a Placche?*

*
* *

A tale obbiezione hanno risposto le varie teorie che sono state di volta in volta enunciate, intente tutte a spiegare vuoi il decorso cronico e remittente di alcune delle *Encefaliti Disseminate* da *Virus*, vuoi quello delle *Sclerosi a Placche* del nevrasse cui si vuol attribuire analoga etiologia.

Hans Hoff (71) di Vienna nell'intento di portar luce a questo problema, con accurate esperienze riuscì a trasmettere da animale ad animale la *Encefalite*. Egli provocava, mercè inoculazioni, setticemie streptococciche. Queste, nella loro evoluzione, non danneggiavano gran chè il nevrasse, ma allorquando l'Autore riescì ad indebolire i poteri organici di difesa degli animali in esperimento, ebbe con le stesse inoculazioni streptococciche, sviluppo di *Encefaliti* gravi. Con trapianti di emulsioni glicerinate di questi cervelli encefalitici egli riescì a riprodurre negli animali l'*Encefalite*. Da tali esperienze l'Autore desume che nella lotta, fra agente morbigeno e difesa organica, possa mettersi in essere un elemento (che potrebbe anche essere un fermento) il quale avrebbe proprietà analoghe ai batteriofagi di Herelle. Tale elemento distruggerebbe l'agente morbigeno ma, nel tempo stesso, comprometterebbe irreparabilmente il terreno sul quale si svolgerebbe la lotta, sostanza cerebrale o midollare. Ditalchè l'origine di molte fra queste forme di *Encefaliti* o *Encefalo-mieliti Disseminate* e di *Sclerosi a Placche* potrebbe essere di natura tossica per quanto il tossico possa essere, niente altro, che il prodotto secondario di una infezione acuta.

A spiegare poi le *Encefalo-Mieliti Disseminate Post-vacciniche* il Pette, a sua volta, invoca la teoria dell'*Allergismo*. Secondo l'Autore il *Vaccino* con la sua azione aumenterebbe i poteri allergici dell'organismo mercè i quali verrebbe iniziata la lotta contro certe infezioni che, squisitamente neurotrope, si anniderebbero silenti nel nevrasse per tempi

indeterminati. Nella lotta lunga e sempre rinnovellantesi, la sostanza nervosa ne verrebbe lentamente compromessa.

Lo Steiner (72), fra gli altri, a spiegare questa lunga, protratta persistenza di un ipotetico agente morbigeno nel nevrasse, riconosce che per effetto del *Neurotropismo* possono ivi annidarsi, per lungo tempo, germi patogeni. *Neurotropismo* che troverebbe alimento dal fatto che il tessuto nervoso è separato dal sistema vasale da una specie di barriera ipotetica (*Teoria della Barriera*) attraverso la quale lenti sono gli scambi, rigide le resistenze al passaggio dei germi. Debole quindi la cooperazione fra lo stroma gliale e gli elementi mesenchimali per apprestare ed organizzare le difese.

La così detta « *Teoria della Barriera* » nacque da esperienze condotte dall'Autore su conigli tenuti in vita in rapporti di « *Parabiosi* ». Fu appaiato un coniglio sano con un altro già immunizzato contro la *Febbre Ricorrente*; furono legati a catena conigli sani, immunizzati ed infetti e si potè costatare che, in questa catena di « *Parabiosi* » non si trasmette l'immunità o l'infezione, dai soggetti immunizzati o infetti ai sani. Ma per la complessità del tema e le difficoltà inerenti alla « *Parabiosi* » queste esperienze non sono le più feconde di risultati e quelli, già ottenuti, non resistono ad una critica obbiettiva.

Lo Spatz che, come si dirà, ha proposto una classificazione di queste *Encefaliti* ed *Encefalo-mieliti*, volge l'attenzione alla sede iniziale dei processi morbosi ed alla distribuzione e diffusione di essi. Per alcune forme di *Sclerosi a Placche* e di *Encefaliti Disseminate*, potè osservare che la sede iniziale dei processo era lo *strato sub-calloso* della parete laterale dei ventricoli laterali. Avanzava allora l'ipotesi che, molto probabilmente l'azione tossica o infettante dovesse partire dal *Liquor* il quale attaccherebbe dapprima le pareti cavitarie e, in secondo tempo, si diffonderebbe alla sostanza bianca cerebrale o midollare.

Come ognuno vede, il campo delle teorie e delle ipotesi è sempre il più fertile; ma per i problemi che si dibattono occorrono fatti e di questi non vi è dovizia. Ma giova riconoscerlo, su quelli già acquisiti alla Scienza, si costruirà l'edifizio del domani.

Ormai non v'è chi possa negare che vi possano essere *Encefalo-mieliti Disseminate* di origine infettiva e qualche caso di *Sclerosi Cerebrale Acuta* è stato pubblicato da *Spirochete Pallida*. Ma questi hanno un quadro clinico ed isto-patologico che molta analogia ed affinità presenta con quello della *Paralisi Progressiva*, ad onta che se ne differenzi grandemente nella misura e nella qualità della reazione gliale. Io (73) ebbi a pubblicare i primi due casi, qualche anno fa, di *Sclerosi Cerebrale* in cui il gioco etiologico era tenuto dalla *Spirochete Pallida* che gremiva la sostanza grigia cerebrale. Non è improbabile adunque che, indipendentemente dal genere spirochetico, possano domani incontrarsi *Sclerosi Acute Cerebrali*, da *virus*. Quelle da *Spirocheti*, come viene dimostrato dai miei casi e come viene autorevolmente riconosciuto da Spielmeyer, dal punto di vista anatomico, stanno più verso le *Paralisi Progressive* che verso le *Encefalo-mieliti Disseminate* o la *Sclerosi a Placche*. Che vi possano essere *Sclerosi Cerebrali* di origine spirochetica non cade dubbio; ma non si può tutte riconoscerle della stessa origine. È una questione questa che sconfina alquanto dai limiti impostimi da questa mia rassegna storico-bibliografica sul tema propostomi; ma è bensì vero che fra le *Sclerosi a Placche* vi sono casi nei quali i caratteri mesodermici e gliali della flogosi sono manifesti e ve ne ha altri nei quali tali caratteri mancano. Ciò induce a pensare che nel grande capitolo delle *Sclerosi* si prevedono ulteriori differenziazioni e queste non potranno mancare nell'ulteriore cammino della Scienza. Una prima differenziazione è stata raggiunta tenendo separate le *Sclerosi Cerebrali* da Spirochete, dalle *Sclerosi a Placche*; queste avranno ancora ulteriori suddivisioni istopatologiche.

Da ogni dove, è vero, si volge lo sguardo, con fiducia alla ricerca della *Spirochete Pallida*. Risultati che alimentarono molte speranze si ebbero da Steiner (74) e poi da Schuster (75) ma essi non hanno riscosso quei consensi che dapprima si erano sperati. Il Redlich (76) sulle orme di Steiner, nelle sue ricerche, non riuscì a poterne dare la conferma e perciò l'eminente nevrologo inclinava a riconoscere a molte delle *Sclerosi a Placche* una origine *tossica*, rilevando le analogie cliniche ed anatomiche che le *Sclerosi a Placche* hanno con le alterazioni midollari degli avvelenamenti da *Ergotina* e con le *Mieliti Funicolari* dell'*Anemia Perniciosa*, dimostrate da Noko e Duesberg, di origini tossiche. Furono inoltre dimostrate da Gombaull *Neuriti Periassili* per avvelenamento da *piombo* e Babinski e Marburg, in analogia alle *Sclerosi a Placche Cerebro-Spinali*, hanno parlato di una *Encefalite Periassile Scleroticans* in relazione ad una intossicazione di tossina lecitolitica. Il Nonne, al Congresso della Società Tedesca dei Neurologi del 1829, aggiunse di

aver osservato oltre ai casi già esposti dal Redlich, anche *Encefaliti Disseminate* di origine tossica da *Leucemia*, da *Lues*, da *Diabete*, da *Scorbuto* e da *Alcoolismo Cronico*.

Nei casi di origine luetica non vi si associavano segni di *Endoarterite* o *Meningiti Cerebro Spinali Luetiche*.

Ma quale *che possa essere l'origine tossica di molte della Sclerosi a Placche o di alcune delle Encefaliti Disseminate, allo stato attuale della Istopatologia e della Clinica, non è lecito identificarle.*

Si persiste adunque nelle differenziazioni semiologiche e si torna perciò alla dottrina delle localizzazioni anatomiche.

Dalle *Scuole Francesi* si è aperto perciò il capitolo delle « *Infezioni Nevrassiche di Natura Indeterminata* » e per amore di novità, si è preferito denominarle « *Nevrassiti Acute o Croniche* ».

A questo capitolo si sono riportate le forme morbose seguenti:

1° *La Malattia di Schilder* la quale dal punto di vista clinico, si lascia riconoscere per la cecità dovuta alla lesione prevalente e primitiva dei lobi occipitali, cecità che si accompagna con conservazione dei riflessi pupillari e fondo dell'occhio normale. Tale cecità lenta e progressiva si accompagna a convulsioni, contratture, monoplegie, emiplegie e tetraplegie spasmodiche. Tra i disturbi mentali, che chiudono il quadro clinico, la malattia va verso l'esito letale.

Dal punto di vista anatomico, si nota la distruzione della sostanza bianca del cervello con integrità completa o relativa della sostanza grigia.

2° *La Neuromielite Ottica Acuta* la quale si differenzia per l'insorgere di paraplegie flaccide associate alla cecità che si evolve progressivamente.

Dal punto di vista anatomico si riscontra il referto di una *mielite diffusa* associata a *nevrite ottica*.

3° *La Mielite Necrotica Sub-acuta di Foix e Aloyouanine* malattia che s'inizia con paraplegia doppia spasmodica che diventa poi flaccida ed amiotrofica, accompagnata da disturbi sensitivi spiccatissimi, Ha evoluzione progressiva, diffusione ascendente con esito letale a capo di uno o due anni.

Nel Liquor si nota la dissociazione albumino-citologica.

La base anatomica è una necrosi midollare progressiva con endovascolariti ipertrofiche.

4° L'*Atassia Acuta tipo Leyden* malattia che insorge bruscamente con atassia a tipo cerebellare, associata a tremore intenzionale e disturbi della parola. La sindrome si confonde con quella della *Sclerosi a Placche*. I riflessi sono conservati ed anche esagerati. Ha evoluzione regressiva ed, in genere, volge a guarigione.

Forse potrebbe rientrare fra una delle varietà, che pur s'incontrano, delle forme acute di *Sclerosi a Placche* ad esito favorevole? Non è improbabile.

Come ognun vede il tema è difficile e complesso; rivivono i dubbi, si rimane perplessi nei giudizi, si tornano a battere vie già percorse.

*
* *

Riprendendo il discorso delle *Encefaliti* ed *Encefalo-mieliti* che poi è il tema fondamentale sul quale si dirige e si ferma l'attenzione dei Neurologi e l'interesse dei Batteriologi, non si può negare che nella definizione di molte fra esse regni incertezza. Gli Autori che vollero tentarne una classificazione, non potettero superare tutte le difficoltà che si frapposero al loro tentativo, non riuscirono quindi a colmare tutte le lacune e a far tacere tutte le obbiezioni.

A titolo puramente bibliografico riporto la classificazione proposta da Spatz (76) di Monaco e quella proposta da Marburg all'ultimo Congresso Internazionale di Neurologia di Berna.

Lo Spatz nè fà sei gruppi fondamentali:

1° Le *Meningoencefaliti* che hanno rapporto con la Lues, la Tubercolosi, il Carbonchio, la Meningite Epidemica.

2° Le *Encefaliti Metastatiche* cioè le Encefaliti Streptococciche della Endocardite, la Encefalite Pneumococcica.

3° Le *Polioencefaliti Diffuse* con localizzazione predominante nel grigio corticale e Gangli della Base. Quelle che si avvicinano al quadro anatomico della Paralisi Progressiva.

4° *Polioencefaliti a Focolai con localizzazione prevalente nel tronco cerebrale e nella midolla spinale. Encefalite Epidemica Cerebrale; Poliomielite (Heine-Medin), Rabbia, Malattia di Borna.*

5° *Encefalite con focolai numerosi e circoscritti intorno ai vasi radiarii della sostanza bianca, nel grigio dei gangli del tronco, negli strati i più profondi della corteccia. Encefalite* da *Vaccinazione* e quelle postume a *Malattie Esantematiche.*

6° *Encefaliti a grandi focolai ben delimitati fra i quali non macano quelli che si localizzano in regioni determinate delle pareti laterali dei Ventricoli Laterali. Encefaliti Disseminate, Sclerosi Acute Cerebrali. Forme Acute di Sclerosi Multiple Cerebrali.*

La classificazione parte vuoi da criteri genetici, vuoi da criteri anatomici. I raggruppamenti con criteri etiologici resistono alla critica, quegli con criteri anatomici non resistono affatto.

La classificazione proposta da Marburg contempla tre gruppi fondamentali:

1° Nel *primo gruppo* sarebbero riunite quelle forme le di cui lesioni anatomiche hanno caratteri degenerativi. Ne sarebbero comprese: La *Sclerosi a Placche,* le *Encefaliti Periassili Diffuse,* le *Encefalo-mieliti* da *Morbillo,* le *Neuro-mieliti Ottiche Acute, Mieliti* ed *Encefaliti Cerebello-protuberanziali.*

2° *Nel secondo gruppo* sarebbero comprese le *Encefaliti* le di cui lesioni anatomiche sarebbero contradistinte da noduli di proliferazione di glia secondari a focolai infiammatori diffusi che intaccano tanto la sostanza grigia che quella bianca. Vi sarebbero comprese: le *Encefaliti* da *Vaccino;* quelle da *Tetano;* quelle da *Malaria* e da *Tifo.*

3° *Nel terzo gruppo* si comprenderebbero quelle forme morbose nelle quali l'essudazione e l'infiltrazione del tessuto nervoso sarebbero i caratteri di maggiore rilievo, vi si comprenderebbero le *Ectodermosi Neurotrope del Levaditi; le Poliomieliti* (Heine-Medin); le *Encefaliti Epidemiche,* quelle da *Herpes,* quelle da *Herpes Zoster.*

Questa classificazione che si ispira a criteri prevalentemente anatomici offre più facilmente il fianco alle critiche.

Un terzo tentativo è stato fatto, recentemente, dal Wimmer (*Revue Neurologique,* febbraio 1932). Egli ha proposto la seguente classificazione:

A) Infezioni Acute Neurotrope. — In questo capitolo si comprendono:

1) Encefalite Epidemica:
   a) La Para-encefalite di Sicard;
   b) La Corea Acuta del Sydenham;
   c) Le Encefaliti da Herpes o da Zoster.
2) La Poliomielite Acuta Anteriore.
3) La Rabbia.
4) La Sclerosi a Placche e la Sclerosi Cerebrale Diffusa di Heubner-Schilder.

B) Forme Intermediarie con etiologia e nosografia ancora imprecise, con sintomatologia polimorfa e a decorso vario:

1) Encefalo-mielite Acuta e Sub-acuta, idiopatica, criptogenetica, senza alcun rapporto evidente con una infezione generale preesistente;
2) Encefalo-mielite Post-vaccinica;
3) Encefalo-mielite Varicellosa;
4) Encefalo-mielite Morbillosa.

C) Encefaliti ed Encefalo-mieliti infettive, accidentali, metastatiche che insorgono dopo o nel corso di Infezioni Generali (Influenza, Tifo, Malaria, Scarlattina, Pertosse, Parotite, Polmonite, Endocardite).

In questa varietà i quadri clinici sono dominati dai sintomi della malattia generale con scarsi fenomeni neurologici e con decorso ed esito subordinati a quelli della infezione generale.

Il tentativo del Wimmer si è imbattuto nei medesimi ostacoli e nelle stesse difficoltà che non riuscirono a superare lo Spatz ed il Marburg, difficoltà che egli stesso non è riuscito a vincere.

Gli è che, a parte la deferenza dovuta all'autorità scientifica degli Autori, oggi non v'è chi non veda quanto sia immaturo il problema anatomico delle *Encefaliti* e delle *Encefalo-mieliti* e come quello etiologico, per quanto progredito, debba ancora attendere ulteriori sviluppi in zone ancora vergini della *Patologia Nervosa.*

Volgendo lo sguardo alla via percorsa, però, si traggono ammaestramenti e si alimentano fondate speranze.

Da Virchow ad oggi, quanto cammino, quale progresso!...

Si continui perciò a tener desta la vita dei Laboratori, si torni ai silenzi ed al culto fecondo di questi Templi!

Quivi la Scienza celebra i suoi riti, l'Uomo ascolta la voce della Materia, riceve le confidenze della Natura, intende le Leggi della Vita.

Raccolta nelle sue meditazioni, intenta a questi riti ed ai suoi fini; da questi Templi, oggi semi-deserti, la *Isto-patologia* del *Sistema Nervoso* invoca e, fidente, attende il suo *Genio!!...*

LETTERATURA BIBLIOGRAFICA.

1) GLUGE. *Abhandlungen zur Physiologie und Pathologie*. Jena, 1841.
2) HAYEM. *Etudes sur les diverses formes d'encéphalite*. Paris, Delahaye, 1868.
3) JASTROWITZ. Archiv. f. Psych., 1870, Bd. II, S. 239.
4) REDLICH. *Beitrag z. Patholog. ecc.* Wiener Klin. Wochenschr., 1894, S. 287.
5) FLEISCHL. Wiener Med. Jahrbücher, 1879.
6) G. WESTPHAL. *Ueber eine Affection des Nervensystems ecc.* Archiv. f. Psychiatrie, Bd. III, 1872.
7) E. LEYDEN. Ibid., Bd. VII, 1877.
8) OTTO e FOVILLE. Allg. Zeitschr. f. Psych., 1873.
9) MEYER e BEYER. Archiv. f. Psych., Bd. XII, S. 392.
10) C. EISENLOHR. Ibid., Bd. IX, 1879.
11) C. DELPRAT. *Centrale Pubbelzijdige Facialisparalysen*. N. Z. v. Geneeskunde, 1890.
12) WERNICKE. *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten*. Kassel, 1881, S. 47.
13) L. GOLDFLAM. Neur. Centrbl., 1891.
14) A. STRÜMPELL. Jahrbuch der Kinderheilkunde, Bd. XII, 1884.
15) BENEDIKT. Virchow's Archiv, Bd. LXVIII.
16) VIZIOLI. Citato nella Monografia: *Die Encephalitis*. di OPPENHEIM e GASSISER-A. HÖLDER. Wien, 1907, p. 7.
17) MARIE. *La paraplégie cérébr. infantile*. Bull. méd., 1902.
18) GOLDSCHEIDER. *Charité*. Annalen, Jahrg 17.
19) SIEMERLING. Archiv. f. Psych., Bd. XXII, Suppl. S. 158.
20) BEDLICH. Zentralbl. f. allg. Pathologie. XI, S. 513.
21) WILLIAMS. Lancet, 1899.
22) LAMY. Rev. neurol., 1894, pag. 313.
23) NEURATH. Sitzung des Wiener Klubs, 13 nov. 1895.
24) CALABRESE. Riforma Medica, XIX.
25) NEGRO. Archiv der Psychiatr., 1905, XXVI.
26) GANGHOFNER. Sitzungs-bericht, 26 sept. 1894. Der Berlin Neur. Gesell.
27) SACHS. New York med. Journal, 1891; Volkmanns Sammlung, 1892, n. 46.
28) FISCHL. Prager med. Wochenschr., 1897; Jahrbuch f. Kinderheilk., 1899, Bd. XLIX, S. 58.
29) FÜRBRINGER. Deutsch. med. Wochenschr., n. 3.
30) JAKSCH. Prager med. Wochenschr., 1895, n. 40.
31) STRÜMPELL. Deutsch. Archiv. f. Klin. Medizin, Bd. XLVII.
32) BRUNS. Neurol. Zentralblatt. 1895, n. 22.
33) MONDINO. Gazetta di Osped., 1885, n. 14.
34) ZIEGLER u. KAMMERER. Zieglers Jahrbuch der patholog. Anatomie, 1887, Bd. II, S. 596.
35) COEN. *Beiträge zur path. Anatomie von Ziegler u. Nauwerk*, 1887, Bd. II.
36) FRIEDMANN. *Handbuch d. pathol. Anatom. d. Nervensystems*, Bd. I, S. 494.
37) LEICHTENSTERN. Deut. med. Wochenschrift, 1890, S. 510; Ibid., 1895, S. 539; *Influenza und Dengue*. Nothnagels. spez. Pathol. u. Therapie, IV, S. 118.
38) KLEBS. Wirchow's Archiv, Bd XXXIV.
39) ROSENTHAL. Zentralbl. f. Nervenheilk., 1886.
40) STRÜMPELL. Deutsches Archiv f. Klin. Med., Bd. XLVII.
41) OPPENHEIM. Deutsches Zeitschr. f. Nervenheilk., 1899, Bd. XV, S. I.

42) WINCKLER. *Opera Omnia*. Vol IV. *Haarlem*. De Erven F. Bohn, 1918.
43) MELTZER. Centralbl. f. Neurologie, Bd. XXVIII, 1908, S. 562.
44) KÖNIGSDORF. Deutsche med. Wochenschr., 1892, n. 9.
45) GOLDSCHEIDER. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. XXIII, H. 5-5.
46) BÜCKLERS. Archiv f. Psych., Bd. XXIX, S. 730.
47) NEURATH. Obersteiners Arbeiten, 1904, Bd. XI, S. 258.
48) NAUWERCK. *Influenza und Encephal.* Deutsch. med. Wochenschr., 1895, n. 25.
49) CANTANI. Zeitschr. f. Hygiene, 1896. Bd. XXIII, S. 265.
50) SANDER. Neurol. Zentralbl., 1900, S. 481.
51) MASETTO. Riv. crit. di clin. med., 1902, III, n. 11-13.
52) HERMENAU. *Beitrag zur Kenntniss der akuten Encephal.* Dissert. Königsberg, 1871.
53) KEEN e SOUTHARD. Amer. Journal of Med. Sciences, March 1905.
54) GURSCHMANN. *Verhandlungen des Kongresses f. innere Medizin*, 1886, S. 468.
55) FRÄNCKEL. Zeitschr. f. Hygiene, 1898, S. 27.
56) SALOMONSOHN. Deutsch. Med. Wochenschr., 1891, n. 47.
57) KAISER. Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. VII, S. 359.
58) NONNE. Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1900, Bd. XXIII, S. I.
59) LEVADITI. *Ectodermos. Neurotropes.* Masson & C., éd., Paris, 1922.
60) CATTANEO. *Esperienze del quadriennio 1927-1931 dell'Istituto « Camillo Golgi », Pavia.* (VEROTTI: Rass. Clinico-Scientifica Istituto Bio-Chimico, a. X, n 2, 1932.
61) A. THOMAS. Revue neurologique, n. 4, v. II, ott. 1931, p. 434.
62) A. NETTER. Presse médicale, n. 70, 1930.
63) BAUDONIN e J. HERVY. Société de Neurologie, 5 febbr. 1931; Revue Neurologique, vol. I, n. 3, 1931.
64) REDLICH. Verhandlungen d. Gesell. Deutsch Nerv., 1929, S. 96.
65) PETTE. *Infektion u. Nervensystem.* Ibid., 1929, S. 17.
66) SPIELMEYER. *Histolog. des Nervensystems.* Berlin, Verlag v. J. Springer, 1922; Verhandlungen d. Gesell. Nervenärt., 1929, S. 86.
67) ASKANAZY. *Ueber Arterioskl. bei Jugend. Discussionsbemerk. Kriegpath.* Tagung, 1916; Münch. med. Wochenschr., 1904 ,n. 44; Deut. Arch. f. Klin. Med., 1910, 99.
68) RÖSSLE. Aschoffs Lehrbuc d. Pathol., 5 Aufl., 1921.
69) E. MÜLLER. *Die spinale Kinderlähmung.* J. Springer. Berlin, 1910.
70) REDLICH. Loc. cit., n. 64.
71) HANS HOFF. Verhandl. der Gesell. Deut. Nerven., 1929; Aussprache z. dem Bericht., S. 91.
72) C. STEINER. *Ueber das Problem der Erregerpersistenz in Zentralnervensystem.* Verh. der Gesell. Deutsch. Nervenärtze, 1929, S. 160.
73) F. GIANNULI. Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 41, H. 6, 1921.
74) STEINER. Nervenärzt., 1928; Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1928.
75) SCHUSTER. Citato da REDLICH al n. 64.
76) REDLICH. Loc. cit., n. 64.
77) SPATZ H. Zentralbl. f. Neurol., Bd. 35, S. 273; Bd. 40, S. 120.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1932 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XXXIX Roma, 1° Settembre 1932 - X Num. 9

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Sulla sieroterapia antistreptococcica con un nuovo siero antimicrobico e antitossico

per il prof. HYACINTHE VINCENT,

membro dell'Istituto di Francia, professore al Collegio di Francia (Parigi).

Se lo streptococco non ha per gli animali di laboratorio che un potere patogeno generalmente debole, l'uomo presenta, invece, una recettività eccessiva per questo microbo e per la sua tossina. Lo streptococco è, difatti, responsabile di un gran numero di infezioni umane, locali o generali, di cui la prognosi è spesso gravissima.

Numerosi tentativi sono stati fatti per ottenere, coi metodi usuali, cioè con iniezione al cavallo di culture filtrate o non filtrate, un siero terapeutico efficace contro quest'agente infettivo. Ma non sembra che questa pratica sia stata coronata da successo. Il carattere « antigene » dello streptococco è reale nell'uomo, poichè egli può guarire spontaneamente da questa tossi-infezione, ma è molto meno spiccato nel cavallo e negli altri animali. È per questa ragione che alcuni autori hanno formalmente contestato ogni possibilità di produzione di un siero antistreptococcico efficace. Io penso che questa conclusione non sia esatta.

L'indifferenza, del resto relativa, che gli animali presentano nei riguardi dello *Streptococcus viridans* o *hemolyticus* e, d'altra parte, l'instabilità pato-

gena di questo microbo sono, in parte, responsabili di questo risultato negativo. Normalmente poco accessibili all'influenza nociva dello streptococco, gli animali reagiscono imperfettamente alla sua inoculazione mediante secrezione di anticorpi. Una delle condizioni necessarie, sebbene non sufficienti, per la preparazione del siero, è di rivolgersi a certe razze selezionate di streptococchi di virulenza elevata, a carattere antigene e con forte vitalità. L'inoculazione al cavallo dev'essere fatta allora con prudenza, perchè una dose anche minima di queste culture può uccidere il cavallo.

La gravità che presenta l'infezione streptococcica nell'uomo, sia nel campo delle malattie mediche, sia in quello delle affezioni chirurgiche, non ha bisogno di essere ricordata.

La penetrazione dello streptococco nel sangue, nel circolo linfatico o in un organo importante, provoca spesso un epilogo fatale. La semina dello streptococco nella cavità orale o vasofaringea, nell'orecchio medio e nelle cellule mastoidee, le lesioni del tubo digerente, dei polmoni, della pleura, le piaghe placentari susseguenti al parto, ecc., sono cause o sorgenti frequenti di infezione streptococcica generale.

La setticemia da streptococchi può seguire ugualmente alla scarlattina, all'influenza, alla febbre tifoide (H. Vincent), all'enterite acuta, alla colecistite, ecc. Tutti gli organi, tutti i visceri, le meningi e il sistema nervoso centrale sono accessibili a questo microbo.

Bisogna poi dare un posto speciale all'endocardite lenta di Jaccoud-Osler, abitualmente determinata dallo *Streptococcus viridans* e che, fin'ora, resiste ad ogni cura, anche all'azione del nuovo siero antistreptococcico, pure così efficace, di cui mi accingo a parlare.

In chirurgia, infine, e in ginecologia si può dire che ogni complicazione dovuta allo streptococco porta un coefficente di gravità considerevole.

I metodi terapeutici che sono stati proposti per combattere le infezioni streptococciche sono molto vari; questa varietà stessa è la prova che essi non hanno che un'efficacia incerta. Senza dubbio sono state pubblicate delle guarigioni, ma esse sono eccezionalissime. È per questo che mi sono dedicato alla scoperta di un metodo sieroterapico attivo, che permetta di opporre una medicazione specifica ed energica alle molteplici malattie determinate dalle diverse razze o varietà di streptococco.

Questo nuovo siero antistreptococcico è stato utilizzato nelle infezioni di alta gravità, di prognosi sicuramente mortale e accompagnate da complicazioni temibili; l'emocultura aveva dato in questi casi lo streptococco emolitico. La guarigione però si è avuta nel più gran numero di malati.

Studierò successivamente l'azione di questo siero antistreptococcico nelle eresipele gravissime, nelle setticemie con emocultura positiva di origine puerperale, otitica, scarlattinosa o chirurgica. Citerò un certo numero di esempi di guarigioni prodotte dall'uso del siero.

Azione del siero nelle forme maligne di eresipela. — Alcune forme maligne di eresipela si manifestano con estensione enorme dell'esantema, con ipertermia, con fenomeni nervosi spiccatissimi, con infezione dei reni e pre-

senza di streptococchi nelle urine. Esse si mostrano ribelli a tutte le cure. Il siero antimicrobico e antitossico che ho preparato è stato impiegato in un gran numero di casi di questa natura ed ha prodotto la loro guarigione rapida. I due esempi seguenti, veramente drammatici, parevano dover condurre in modo sicuro alla morte. Il primo mi è stato trasmesso dal dottor Cristau, medico curante all'ospedale di Versailles, l'altro dal mio collega prof. Pierre Teissier dell'Ospedale Claude Bernard di Parigi.

Osservazione I. — Il malato Raimond B. è ricoverato in ospedale per eresipela che è cominciata alla faccia, con albuminuria (gr. 0,50) e febbre fra 40° e 41°. Dal giorno seguente l'eresipela si è estesa al cuoio capelluto, alla nuca, alle spalle e alle due braccia. Il malato è, in questo momento, in stato di *stupore assoluto*. Non riconosce nessuno e non risponde a nessuna domanda. Facies stirata, fissità dello sguardo. Stato catatonico spiccato, mantenendo il malato per parecchi minuti l'atteggiamento dato ad uno dei suoi arti. *Incontinenza completa delle urine.*

Al terzo giorno l'eresipela ha raggiunto la totalità della regione dorsale. L'aspetto tifoide è ancora più marcato. La temperatura è di 41°,1. Polso piccolissimo. Lingua arrostita, fuliginosa. Faringe molto arrossato, eresipelatoso, coperto da patina grigiastra.

Le cure più svariate, le iniezioni endovenose di elettrargolo, di urotropina, l'impiego a dosi molto elevate d'un siero antistreptococcico di un'altra origine non dànno alcun miglioramento. La prostrazione profonda, l'incontinenza d'urina, l'ipertermia persistono. Appare un'escara al sacro, che è invaso dall'eresipela.

Allo stesso tempo sopravvengono e si aggravano rapidamente dei sintomi di miocardite: dilatazione del cuore, attenuazione notevole dei toni. Polso frequentissimo, impercettibile e incontabile. *Il malato è considerato come perduto.*

« È allora sottoposto alle iniezioni prima endovenose, poi sottocutanee, di siero antistreptococcico di Vincent. La dose quotidiana è stata di 60-80 cmc. Il giorno seguente la prima iniezione si constata un lieve miglioramento. Due giorni dopo e nei giorni susseguenti *questo miglioramento progredisce rapidamente quasi a vista d'occhio* » (dottor Cristau).

Tutti i sintomi tossi-infettivi, l'eresipela così estesa, l'ipertermia, lo stupore, il delirio, la catatonia, l'albuminuria, ecc. sono scomparsi in qualche giorno. Il malato esce dall'ospedale completamente guarito.

Ecco un secondo esempio non meno notevole.

Si sa che la prognosi è particolarmente severa nell'eresipela ombellicale del neonato. Nel caso seguente i sintomi infettivi sono stati immediatamente arrestati da una sola iniezione di siero.

Osservazione II. — La bambina T. Jeannine, di 4 giorni d'età, trasportata all'ospedale Claude Bernard, è affetta da eresipela ombellicale estesa a tutto l'addome, alle grandi labbra e alla faccia anteriore e superiore delle coscie. La sua *temperatura*, che era, la mattina 38° e la sera 39°-39,2°, raggiungeva il mattino del quarto giorno il limite eccessivo di 42°. Stato comatoso assoluto.

« Si iniettano subito 10 cmc di siero antistreptococcico del prof. H. Vincent. La sera la temperatura scese a 38,5°, l'indomani mattina a 37,2 (cioè a dire circa 5° meno del giorno precedente), poi si mantenne al di sotto di 37°. Guarigione in tre giorni ». (prof. Teissier).

Uso del siero nella setticemia puerperale.

Espongo ora lo studio della setticemia da streptococchi e i risultati ottenuti dal mio siero antistreptococcico nella cura della *setticemia puerperale*. Ho reso noto, nel 1929, il primo caso di guarigione d'una setticemia di que-

sta natura mediante il mio siero (1). D'allora guarigioni simili sono state osservate o mi sono state segnalate da Laederich e Odru, Jean Boullard, Grangier, Dessalle, Weissenbach, ecc.

La sieroterapia antistreptococcica precoce, ben condotta e utilizzata a dosi sufficienti (100 cmc. al giorno, all'inizio), conduce, nella maggior parte dei casi, alla guarigione completa e senza nessuna sequela della setticemia streptococcica accertata coll'emocultura. Ne citerò un certo numero di esempi.

Osservazione III. — Il prof. Brindau e il dott. Guilmard mi hanno comunicato l'osservazione di un caso di guarigione di setticemia puerperale da streptococchi.

Sig.ra B., di anni 30, primipara. Gravidanza normale. *Stenosi mitralica* da molto tempo. Parto molto laborioso, il 24 settembre 1928, dopo un travaglio di 76 ore. Cloroformio e forcipe. Neonato vivo di gr. 4200. Forte emorragia massiva. Donna shockizzata fortemente. Polso 180, appena percettibile.

Al quarto giorno: temperatura 40,2°; polso 120.

Al quattordicesimo e al quindicesimo giorno la situazione diventa estremamente critica. Temperatura: 40° tutte le sere. Comparsa di chiazze linfangitiche o eresipelatose, prognosi preoccupante, sulla natica destra; l'eruzione si estende rapidamente alla coscia destra e alla sinistra. Brividi ripetuti.

L'emocultura fatta nel laboratorio della Clinica Tarnier dà streptococco puro.

Si comincia subito il trattamento sieroterapico col siero antistreptococcico del prof. Vincent, ma a dosi troppo deboli: 40 cmc. per due giorni, poi 20 cmc., poi 10 cmc. Però il siero dà scomparsa dell'eresipela e miglioramento netto.

Al ventunesimo giorno un'iniezione di terebentina è seguita rapidamente da una nuova « poussée » eresipelatosa con febbre (39°) *Si aumenta la dose di siero. L'eresipela allora sparisce in ventiquattr'ore.* La sieroterapia è continuata regolarmente.

Malgrado il ritardo della cura col siero antistreptococcico, questa ammalata è guarita completamente della sua setticemia streptococcica nello spazio di 10 giorni.

L'infezione puerperale è stata ugualmente l'origine della malattia nei casi seguenti.

L. Laederich e Odru hanno reso alla Société médicale des Hôpitaux (21 novembre 1930) un'osservazione di guarigione particolarmente interessante, non solo perchè lo stato dell'ammalata era disperato, ma anche perchè le artriti suppurate, curate coll'iniezione locale di siero antistreptococcico, sono scomparse con una grande rapidità contemporaneamente alla setticemia stessa. Ecco la storia di questa ammalata.

Osservazione IV. — Donna di 21 anni, colpita da setticemia puerperale il 20 giugno 1930, diciannove giorni dopo il parto. Inizio con brivido violento, temperatura elevata: 40° al terzo giorno, 41° al quinto, 40° al sesto. Dolore e lieve gonfiore del ginocchio sinistro e della spalla destra. Poco dopo, aggravamento, facies alterata, lingua secca, arrostita, delirio, artropatie più dolenti.

Due emoculture dànno risultato positivo (streptococco emolitico).

Nonostante le cure più svariate, lo stato dell'ammalata si mantiene molto preoccupante. L'articolazione della spalla destra è tumefatta e dolentissima. A livello del collo del piede, della gamba, degli avambracci, compaiono chiazze eresipelatose (come nell'osservazione precedente).

---

(1) H. Vincent. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 27 maggio 1929, pag. 1345.

In seguito ad un ascesso di fissazione si ammala anche il ginocchio destro e le chiazze eresipelatose s'ingrandiscono. Lo stato generale è estremamente grave. Temperatura: 39°,6-39°,8 (1).

Il 28 giugno si iniettano per la prima volta 40 cmc. di siero antistreptococcico di Vincent e si ripetono queste iniezioni nei giorni seguenti. Il 1° luglio, « il miglioramento è evidente », il delirio è cessato, la facies è migliorata, la lingua è umida, la diuresi abbondante (l. 2,200). Le chiazze eritematose scompaiono (ma le quantità di siero iniettato erano, a mio parere, insufficienti).

Una nuova emocultura praticata il 1° luglio è, questa volta, negativa.

Ciononostante, le artropatie rimangono stazionarie. Il 4 luglio si raddoppiano, finalmente, le dosi di siero: 80 cmc. di cui 20 endovenosi. Si fa una puntura esplorativa dell'articolazione della spalla destra, molto grossa e molto dolorosa. Essa contiene pus da streptococchi.

L. Laederich e Odru iniettano allora 10 cmc. di siero in questa articolazione. La stessa iniezione è fatta nella guaina sinoviale dell'estensore del 5° dito del piede, ugualmente suppurante e contenente streptococchi.

« *Fin dal giorno seguente si è colpiti dal miglioramento notevole di queste due localizzazioni* ». La spalla non è quasi più dolente e si lascia mobilizzare abbastanza estesamente. Diuresi abbondante. *Emocultura ancora negativa.*

Quest'ammalata è guarita completamente di tutti i sintomi così temibili che aveva presentato. Le artropatie purulente non hanno lasciato alcuna traccia.

Come si vede, il miglioramento dei sintomi setticemici è cominciato dopo la terza iniezione di siero, sebbene le dosi siano state troppo deboli. La guarigione è stata ottenuta malgrado le placche eresipelatose che hanno, come si sa, un significato molto grave (Aubertin e Fleury, E. Bernard e Désbucquois, Abrami e Worms, Troisier, Boquier e Guilly).

Ecco un nuovo esempio la cui gravità supera forse quella dei casi precedenti, a causa delle complicazioni multiple (cardiache, polmonari, articolari venose, ecc.), che sono sopraggiunte nel corso dell'infezione e anche perchè la sieroterapia è stata applicata più tardivamente. L'ammalata, malgrado ciò, è guarita.

OSSERVAZIONE V. — Sig.ra U., 23 anni, entrata nella casa di salute del prof. R. Baudet, chirurgo degli ospedali di Parigi. Inizio di gravidanza interrotta da aborto. I sintomi infettivi sono comparsi due giorni dopo questo, con violento brivido e febbre (40°,3). Raschiamento uterino. La febbre, oscillante fra 38°,4 la mattina e 40°,2 la sera, durante 3 settimane, s'accompagna a lunghi brividi ripetuti.

Vedo l'ammalata un mese dopo l'inizio dell'infezione. È molto prostrata. Pallore straordinario. *Adinamia completa.* Lingua arrostita, fuligginosa. *Polso appena percettibile*, a volte assente; la sua frequenza pare compresa fra 140 e 150. *Miocardite intensa;* forte dolore precordiale. Toni cardiaci quasi completamente soffocati ed aritmici. Aumento dell'ottusità cardiaca.

Tosse penosa, incessante, determinata *da un doppio focolaio di polmonite*, interessante a destra i due lobi inferiore e medio; a sinistra, alla base del polmone ottusità compatta, aumento del fremito vocale tattile, soffio tubario, broncofonia, non egofonia.

L'arto inferiore sinistro è sede, da sei giorni di *flebite della femorale* con edema enorme che risale fino alla radice dell'arto.

---

(1) Vediamo qui, come in altre osservazioni simili, un aggravamento locale e generale succedere all'iniezione di terebentina. Queste iniezioni devono essere respinte; sono state qualche volta dolorose e non hanno mai migliorato malati affetti da setticemia streptococcica.

Il ginocchio sinistro è voluminoso, non fluttuante. L'adinamia e la prostrazione sono tali che l'ammalata reagisce appena alla pressione dell'articolazione. Tumefazione molto sospetta del mediotarso e delle guaine degli estensori del piede, sopra tutto dell'alluce.

Un'iniezione di terebentina nei muscoli della coscia era stata fatta sette giorni prima; non si era formato nessun ascesso.

Lo stato di quest'ammalata era così disperato che si considerava inutile ogni trattamento; *la morte pareva imminente.*

Ciò non di meno si tentò la sieroterapia antistreptococcica: 60 cmc., poi 100 cmc. di siero le furono iniettati successivamente e le iniezioni furono continuate nei giorni seguenti. L'artrite suppurata del ginocchio fu aperta e drenata dal dott. Baudet.

Quest'ammalata guarì. La febbre, la polmonite doppia, i sintomi così temibili di miocardite, la flebite femorale, l'artrite suppurata, i fenomeni infettivi così formidabili, tutto scomparve.

Lo stato generale si risollevò lentamente e progressivamente; la malata riprese il suo aspetto normale. Rimase un'anchilosi completa del ginocchio. Ma questa giovane donna era salva.

Sebbene tardiva, la sieroterapia ha avuto ugualmente ragione dell'infezione così drammatica di cui la storia clinica è stata ora riferita.

Osservazione VI. — In un altro caso di setticemia puerperale che mi è stato comunicato dal dott. Grangier, di Parigi, tutte le cure usuali: novarsenobenzolo, setticemina, pioformina, siero antistreptococcico di un altro laboratorio, ascesso di fissazione, ecc. sono state messe in opera, ma senza alcun risultato. Febbre a tipo continuo, vicino ai 40°, con esacerbazioni ascensionali che s'avvicinano a volte a 41°, lunghi brividi quasi quotidiani, facies molto alterata, depressione profonda. Un mese dopo sopraggiunse, come nell'ammalata precedente, una complicazione molto preoccupante, sotto forma di *pleuropolmonite destra.*

È in questo momento che, per consiglio del dott. Weissenbach, medico degli Ospedali di Parigi, si cominciarono le iniezioni di siero antistreptococcico di Vincent alla dose quotidiana di 100 cmc. per otto giorni, poi di 40 cmc. per sette giorni. Fin dalla prima iniezione, i brividi quotidiani e prolungati sono cessati definitivamente.

Questa cura energica ha avuto ragione dell'infezione. *La guarigione è stata completa.* La pleuropolmonite settica, dovuta verosimilmente ad un infarto streptococcico, è guarita in tre settimane.

Si può concludere che, quando l'infezione puerperale è curata, fin dai primi giorni, col siero, si assiste spesso ad un arresto quasi immediato dei sintomi settici. Questo effetto può essere anche così rapido che alcuni medici sono stati indotti, all'inizio, a dubitare della natura streptococcica dell'infezione e ad abbandonare l'uso del siero dopo un'unica iniezione. Ma si assiste allora, dopo ventiquattro-trentasei ore, ad un ritorno offensivo e brutale della setticemia. Nuove iniezioni di siero antistreptococcico fanno sparire questi sintomi, a volte in 24 ore. La controprova è dunque evidente.

Può dunque essere imprudente non continuare la cura specifica durante tutta la durata necessaria alla distruzione completa dello streptococco. Questa raccomandazione importante, basata su un'esperienza molte volte confermata, s'applica del resto a tutte le altre manifestazioni gravi della streptococcia (eresipela maligna, linfangite, flemmoni, ecc.).

Osservazione VII. — Quando la sieroterapia è cominciata o ripresa assai presto, tutto rientra nell'ordine spesso, come è stato detto, in un tempo rapido. Il prof. Frhinhinsholz, di Nancy mi ha comunicato un caso di infezione puerperale osservato nel marzo 1930, in un'ammalata di 30 anni. Questa donna era stata curata senza risultati coi mezzi

usuali. Sintomi infettivi, gravità estrema dello stato generale, alta temperatura, lunghi brividi rinnovati, facies molto alterata.

La febbre raggiungeva o superava 40°. Durava da nove giorni quando fu istituita la sieroterapia specifica. La partoriente s'è ristabilita in una settimana, dopo iniezioni ripetute di siero antistreptococcico. « *È da notarsi*, mi scriveva il mio sapiente collega, *che ogni iniezione di siero è stata seguita da un miglioramento immediato, che compariva entro un'ora, con sensazione di benessere e di sonno* ».

Le prime iniezioni di 100 cmc. di siero antistreptococcico, a ventiquattr'ore d'intervallo, *fecero cadere, in quarantott'ore, la febbre da* 40°,1 *a* 37°,1. L'impiego del siero ad alte dosi fu continuato fino alla guarigione definitiva, sopraggiunta in otto o nove giorni, senza alcuna complicazione.

Osservazione VIII. — Sebbene sia terminata colla morte, citerò ancora un'osservazione molto istruttiva d'un'ammalata, la Sig.ra B., di 26 anni, in cura alla Maternità di Parigi, nel reparto di Lemeland, per infezione puerperale (maggio 1931). Un'emocultura aveva mostrato un'infezione complessa del sangue da streptococco associato a *B. perfringens* e a stafilococco.

Parametrio duro, molto voluminoso, tumefatto. *Panoftalmite destra con perdita della vista. Articolazione temporomascellare destra, cubitale sinistra, carpo-metacarpica destra* molto tumefatta e dolenti. Congestione polmonare. Febbre alta. Il polso non si può contare: miocardite, torpore. *Stato disperato.* Si comincia il 16° giorno la cura col siero antistreptococcico di H. Vincent e col siero antigangrenoso polivalente di H. Vincent e G. Stodel ad alte dosi. Si inietta anche siero antistreptococcico nell'articolazione temporomascellare e nella regione sottoorbitale di destra. Al 5°-6° giorno *la temperatura è diventata normale*, l'appetito è ritornato, *tutte le articolazioni malate sono diventate agili*, il globo oculare non è più sporgente e la partoriente sembra guarita. Disgraziatamente, una polmonite doppia a decorso fulminante, quasi totale da un lato, con presenza di pneumococco, uccide l'ammalata in tre giorni.

Risultati della sieroterapia nella setticemia streptococcica di origine otitica.

Si sa che la setticemia da streptococchi può seguire assai spesso *all'otite* o *all'otomastoidite* e si conosce la gravità della prognosi che porta questa semina del sangue. C. Hubert, L. Giraud e Hémon, Paris e Lob, Audibert, Didier hanno presentato all'Accademia di Medicina di Parigi (1931 e 1932) la storia di parecchi malati affetti da questa complicazione così pericolosa. L'emocultura aveva dato lo streptococco emolitico. Tutti questi malati sono guariti in seguito ad iniezioni ripetute di siero antistreptococcico ad alte dosi. In tutti la prognosi era considerata come fatale. Il prof. Canuyt di Strasburgo, i dottori Marquezy, medico degli Ospedali, P. Camus e Boize, i dottori Flaissier e Sollier hanno comunicato esempi simili al recente Congresso d'Otorinolaringologia di Parigi e all'Accademia Medica di Parigi.

Osservazione IX. — Il primo malato di Hubert, Gérard e Hémon era affetto da « *sintomi di una gravità straordinaria* ». La sieroterapia fu iniziata al ventesimo giorno dell'infezione, quindi molto tardivamente. Ciò nonostante, a cominciare dal settimo giorno il miglioramento divenne nettissimo; s'accentuò in seguito e l'emocultura divenne negativa. *La guarigione fu completa.*

Osservazione X. — Il secondo malato curato da questi autori ha ricevuto il siero tre giorni dopo l'inizio della setticemia da streptococchi, constatata coll'emocultura, quindi in condizioni molto sfavorevoli. Dosi elevate di siero sono state iniettate subito. Il ristabilimento fu ancora più rapido che nel caso precedente.

OSSERVAZIONE XI. — Il dott. Landry, professore alla Scuola di Medicina di Reims, ha ugualmente fatto conoscere un caso notevole e veramente unico di *setticemia da streptococchi con endocardite acuta*, trattata collo stesso siero. Si trattava di una ragazza di 14 anni, affetta da otite acuta, poi da mastoidite. Trapanazione, apertura del seno laterale il 7 gennaio 1931. Due giorni dopo, forte brivido prolungato, di andamento setticemico; temperatura: 40°,8.

A cominciare da questo momento, estrema gravità dei sintomi, febbre alta, delirio. L'emocultura fatta il 12 gennaio è positiva.

Un' « *immuno-trasfusione* » di 150 cmc. è seguita per due giorni da un forte aggravamento e da nuovi brividi prolungati con delirio.

L'endocardite si complica *con miocardite acuta*. Il 20 gennaio, temperatura 41°. La sieroterapia è cominciata due giorni dopo (100 cmc.) e continuata il 23 gennaio (100 cmc.). Dà una defervescenza netta e un miglioramento generale molto sensibile, ma, disgraziatamente, le iniezioni sono interrotte per quattro giorni. Come ho precedentemente indicato, la febbre ricomincia e, con essa, una congestione polmonare e una nuova « poussée » di endocardite. La sieroterapia è ripresa, sebbene a dosi irregolari. Conduce finalmente alla defervescenza per lisi. *L'ammalata è guarita dalla setticemia ed ha riacquistato il suo peso normale*. L'endocardite acuta è passata allo stato di insufficienza mitrale, senza infezione e senza febbre. Quest'ultima lesione costituisce evidentemente una grave incognita per l'avvenire.

Quest'esempio è, fin'ora, il solo conosciuto di guarigione dei sintomi acuti d'endocardite da streptococchi, curata col siero.

In conclusione, qualunque sia l'origine dello streptococco e appena verificata la natura streptococcica di un'infezione, conviene ricorrere alla sieroterapia più precocemente possibile, senza associazione di altri medicamenti. Le dosi necessarie, all'inizio della cura, sono, almeno, nel bambino e nell'adulto, di 100 cmc. al giorno, diminuite in seguito, man mano che i fenomeni infettivi retrocedono. Ma la sieroterapia dev'essere continuata finchè questi sintomi siano scomparsi e, per due o tre giorni almeno, dopo la cessazione completa della febbre, per evitare una ricaduta.

OSSERVAZIONE XII. — Il prof. Victor Audibert, di Marsiglia, ha fatto conoscere (loc. cit.) un caso di una gravità straordinaria di setticemia consecutiva a otite con mastoidite, in un ragazzo di 11 anni. L'uso del siero antistreptococcico di H. Vincent fu tardivo, mentre il piccolo malato presentava già sintomi di *ascesso cerebrale* con coma, convulsioni epilettiformi, emiparesi. L'emocultura diede lo streptococco emolitico.

Malgrado la gravità formidabile di questo caso, *il malato guarì dalla setticemia*. La trapanazione ha permesso di scoprire un ascesso cerebrale il cui pus era *sterile*, nuova prova dell'attività terapeutica del siero. Il malato guarito ha conservato solo una leggiera emiparesi.

OSSERVAZIONE XIII. — Il risultato terapeutico è stato anche favorevole nell'osservazione pubblicata dai dott. Paris e Lob all'*Accademia di Medicina Ital.* La setticemia è comparsa in una bambina di salute molto delicata, in seguito ad una scarlattina complicata da otite e da mastoidite suppurate. La sieroterapia ad alte dosi (100 cmc. al giorno) col siero del prof. Vincent è stata continuata per parecchi giorni dopo la scomparsa della febbre; essa ha condotto alla guarigione totale.

OSSERVAZIONE XIV. — Un giovane di 20 anni, la cui osservazione è stata resa pubblica dal dott. Didier all'*Accademia di Medicina di Parigi*, è stato colpito, in seguito ad influenza con bronchite, da otite doppia con mastoidite doppia. Sebbene operato subito, questo malato ebbe una setticemia annunziata da un violento brivido ed accertata coll'emocultura, febbre alta. La sieroterapia (siero di H. Vincent) fu istituita fin da quando fu constatata la presenza di streptococco nel sangue. Il giorno seguente a quello

della prima iniezione di siero antistreptococcico (100 cmc.) la temperatura scendeva a 37°, risaliva in seguito leggermente al disotto di 38°. Al 4°-5° giorno la temperatura era normale, l'emocultura era diventata negativa; il malato era completamente guarito.

Osservazione XV. — La guarigione di un altro caso di setticemia da streptococco emolitico consecutiva ad otomastoidite mi è stata segnalata dal dott. Piere Camus, di Parigi. Ora l'infezione era stata caratterizzata al suo inizio non solo dai sintomi generali abituali, di una estrema gravità, *ma anche da un ittero infettivo che era cominciato colla setticemia* e che aveva fatto fare a me stesso prognosi mortale. Malgrado ciò *questo bambino guarì completamente*, dopo una cura prolungata di dodici giorni col siero antistreptococcico.

Delle osservazioni simili con guarigione di setticemia di origine otitica sono state recentemente pubblicate o mi sono state segnalate dal prof. Carnuyt (2 casi), dal dott. Jousseaume, dal dott. Sollier, ecc.

In presenza della gravità eccessiva che comporta l'estensione dell'infezione streptococcica nelle otiti, sopra tutto durante i periodi di epidemie di influenza o di scarlattina, alcuni chirurghi otorinologi mi hanno informato che fanno sistematicamente delle iniezioni *preventive* di siero antistreptococcico (20-30 cmc.) ai malati che essi operano. Questa precauzione così giudiziosa pare, difatti, imporsi tutte le volte che le secrezioni dell'orecchio contengono lo streptococco. Si previene così l'eventualità di una complicazione che è stata, fin'ora, troppo spesso funesta.

La setticemia streptococcica può succedere all'angina e all'influenza. Me ne sono stati segnalati due casi di cui uno complicato da tromboflebite della vena giugulare sinistra (dott. Dessalle). Questi due malati sono guariti colle iniezioni precoci di siero antistreptococcico di H. Vincent ad alte dosi. Ecco uno di questi due casi, reso noto dal dott. Troude all'*Accademia di Medicina di Parigi*.

Osservazione XVI. — Il malato, giovane di 22 anni, presentò, in seguito ad un'angina complicata da congestione polmonare sinistra, dei fenomeni infettivi gravissimi, in particolare ipertemia e prostrazione profonda che non erano in proporzione coi caratteri di localizzazione polmonare. Questa è la reazione per cui si fu indotti a seminare il sangue. La cultura fu positiva e diede lo *streptococco emolitico*.

Lo stesso giorno, si iniettano 100 cmc. di siero antistreptococcico di Vincent, nelle vene. Gli altri giorni, le iniezioni furono fatte nei muscoli o nel sottocutaneo.

A parte una breve e forte reazione di shock sopraggiunta dopo la prima iniezione, si nota una regressione progressiva e pronta dei sintomi infettivi. Al 4° giorno, la temperatura era già diventata normale e la congestione polmonare era quasi scomparsa. Una nuova emocultura è negativa. Il malato guarì in una settimana. Bisogna notare qui il rapido intervento sieroterapico, che ha permesso una guarigione non meno rapida del malato.

Uso del siero nella setticemia streptococcica di origine chirurgica.

Le considerazioni e i documenti che precedono mi permetteranno di essere più breve nell'esposizione dei risultati dati dalla nuova sieroterapia antistreptococcica, quando le lesioni chirurgiche si complicano con infezione locale o generale da streptococco.

Il siero si è mostrato, difatti, altrettanto efficace in queste infezioni. Esso dà un aiuto prezioso al chirurgo quand'è impiegato preventivamente o cu-

rativamente nelle forme d'infezione che fanno temere la setticemia. È così in alcune linfangiti ad andamento acuto o subdolo.

OSSERVAZIONE XVII. — Il dott. Charles Massias mi ha segnalato che, in un caso simile, con edema voluminoso dell'avambraccio e del braccio che annunziava un flemmone diffuso, la temperatura, che era stata molto elevata, è discesa al normale in 24 ore dopo la prima iniezione di siero (100 cmc.); la tumefazione dura ed estesa è regredita fortemente e si è limitata in seguito ad un piccolo focolaio.

Nelle salpingiti da streptococco, nei flemmoni tonsillari della stessa natura, come anche nelle angine (dott. Noël Moreau), il siero determina un miglioramento altrettanto rapido che nell'eresipela, e l'intervento chirurgico, quand'è effettuato, è vero più facile e più efficace.

OSSERVAZIONE XVIII. — Il dott. Charles Perrier, di Ginevra, mi ha segnalato nel 1931, il caso di un medico che si ferì all'avambraccio mentre apriva un flemmone. Infezione prima locale, poi generale, con febbre oscillante attorno a 40°,3. Stato generale preoccupante: prostrazione, sonnolenza, delirio Polso precipitato, piccolo.

Lesione locale minima, da streptococchi. Lo stato generale si aggrava considerevolmente. *Il malato è in una situazione disperata.*

Si comincia allora la sieroterapia antistreptococcica. Miglioramento rapido, caduta progressiva della febbre; scomparsa del delirio in 24 ore. L'intervento chirurgico, all'8° giorno, ha completato la guarigione.

OSSERVAZIONE XIX. — Il prof. Courty, di Lilla, ha fatto conoscere un caso molto simile, quello di un uomo, donatore di sangue, affetto da setticemia streptococcica in seguito ad un'infezione venosa dell'avambraccio. La semina locale e l'emocultura dànno lo streptococco. Stato di estrema gravità. La prognosi è considerata come fatale.

Si praticano allora, per otto giorni, iniezioni di siero antistreptococcico di Vincent, in parte nel sottocutaneo, in parte nelle vene Il miglioramento dell'infezione locale, poi dell'infezione generale, è stato progressivo. La guarigione è stata completa al 10° giorno.

OSSERVAZIONE XX. — L'osservazione pubblicata dal prof. Maurice Chevassu non è meno interessante. Riguarda un giovane arabo colpito da linfagite flemmonosa dello scroto, d'origine ignota. Si fanno varie incisioni da cui scola una sierosità torbida e sanguinolenta, contenente lo streptococco emolitico. Ciò non ostante, lo stato del malato si era fortemente aggravato. Agitazione estrema, poi torpore assoluto, febbre elevata. Il malato era considerato come perduto.

L'emocultura è positiva. Il siero antistreptococcico è allora iniettato alla dose di 100 cc. al giorno. In questo momento i tegumenti peritesticolari erano distrutti; i testicoli erano a nudo. Ma dopo sette giorni di cura col siero Vincent, la temperatura è diventata completamente normale. Dopo incisione di un ascesso di una gamba e rifacimento dell'involucro testicolare, l'operato completamente guarito ha ripreso il suo penoso mestiere di facchino al mercato.

OSSERVAZIONE XXI. — Il dott. A. Bernard ha osservato un malato di 54 anni, diabetico, che, in seguito ad una piccola ferita del pollice destro, ha avuto una febbre settica ad ampie oscillazioni, poi un violento brivido generalizzato (40°) della durata di due ore.

Questo malato aveva un arto fortemente edematoso, con una larga chiazza eresipelatosa, adenite ascellare e sottoclavicolare Edema dei malleoli; milza grossa. Torpore; facies alterata Prognosi gravissima.

L'emocultura rivela la presenza dello streptococco emolitico.

Si cominciano, ventitrè giorni dopo l'inizio dei disturbi, le iniezioni di siero antistreptococcico di Vincent, ma, secondo me, a dosi troppo timide (20 cc., poi 40 cc. ogni giorno). Malgrado ciò la chiazza linfangitica dell'arto è scomparsa in 15 giorni. Un

ascesso osteoperiostitico del perone sopraggiunge e fu largamente sbrigliato. A cominciare da questo momento, i fenomeni setticemici sono scomparsi. Il malato è completamente guarito.

Il siero antistreptococcico nella pleurite purulenta da streptococchi.

Si è detto che l'iniezione locale di siero antistreptococcico nelle artriti suppurate da streptococco, dopo sottrazione di una certa quantità di pus, aveva un'influenza curativa molto rapida su questa forma di infezione.

Questa constatazione mi ha indotto a raccomandare lo stesso metodo nella cura della pleurite purulenta da streptococchi. I risultati sono stati molto soddisfacenti.

È utile in questa malattia, come nelle precedenti, intervenire il più presto possibile. Punta la pleura, se estrae quanto più liquido purulento è possibile e si iniettano subito nel cavo pleurico da 20 a 30 cmc. di siero antistreptococcico di Vincent diluiti in 150 cmc. di soluzione fisiologica sterile riscaldata a 40°. L'iniezione si fa lentamente. Si invita poi il paziente a fare delle forti inspirazioni ed a spostarsi a destra e a sinistra, per diffondere il liquido in tutti i recessi della pleura.

La stessa puntura e la stessa iniezione di siero antistreptococcico diluito, tiepido, si rifanno l'indomani ed i giorni seguenti. È necessario fare simultaneamente iniezioni di siero antistreptococcico sotto la pelle, alla dose di 80-100 cmc. al giorno, diminuendo man mano che migliora lo stato generale e locale. L'esame microscopico e la semina del liquido pleurico si fanno tutti i giorni. Assai spesso il sangue dei malati è pure infettato dallo streptococco.

Questa cura ha dato i più felici risultati. In questa forma di pleurite, che è a volte complicata da setticemia e che è abitualmente tanto grave e tanto lunga a guarire, permette di aspettare così, senza pericolo, il momento favorevole all'intervento chirurgico, e anche, in alcuni casi, questo metodo ha prodotto, da solo, la guarigione della pleurite purulenta streptococcica.

RIASSUNTO.

L'A. ha preparato un nuovo siero antistreptococcico attivo, che permette di opporre una medicazione specifica ed energica alle molteplici malattie determinate dalle diverse razze o varietà di streptococco.

A conferma di ciò vengono riportate numerose osservazioni, e da esse appare evidente l'azione di questo siero antistreptococcico in eresipele gravissime, in setticemie, con emocultura positiva, di origine puerperale otitica, scarlattinosa o chirurgica.

II.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma.
Direttore: S. E. Prof. Antonio Dionisi (†) (*).
Ospedale Civile di Macerata - Sezione Medica

I disturbi del sonno nelle lesioni del mesencefalo

(Contributo anatomo-clinico)

per il Dott. E. Jacarelli, prim. med. e prof. inc. nella R. Univ. di Macerata.

Considerato in ogni epoca come uno dei fenomeni vitali più interessanti e ad un tempo più oscuri, il sonno ha appassionato sin dall'antichità gli studiosi di scienze biologiche e filosofiche, senza, per altro, che sulla misteriosa funzione venisse fatta una qualche luce. Bisogna giungere alla fine del settecento (Haller) ed alla 2ª metà del secolo scorso per trovare i primi studi fisiologici sul sonno ed all'ultimo trentennio per constatare come la soluzione di così difficile ed intricato problema sia bene avviata e fondata ormai sopra dati sperimentali ed anatomo-clinici di somma importanza. Non v'è dubbio che, a chi si accinge allo studio ed all'interpretazione dei disturbi del sonno, non dovrebbe mancare anzitutto una chiara visione del suo meccanismo fisiologico, essendo difficile poter giustamente valutare e spiegare i disturbi di una data funzione senza nozioni esatte del suo svolgimento normale. Dobbiamo tuttavia rilevare subito, in contrasto con questo concetto, come il maggiore aiuto alla soluzione del problema del sonno, che solo negli ultimi anni è stato studiato in proporzione della sua importanza, è venuto non dalla fisiologia, ma dallo studio del sonno patologico. Ecco dunque che, come per tanti altri problemi riguardanti le principali funzioni del nostro organismo, l'osservazione anatomo-clinica e la patologia sperimentale sono venuti in aiuto della fisiologia, fornendo sul sonno patologico una quantità di dati del massimo interesse che hanno poi permesso di chiarire sufficientemente il meccanismo del sonno fisiologico, benchè rimangano ancora molti punti del problema da approfondire con nuove osservazioni e con più fini ricerche.

*
* *

Una rassegna anche rapida di tutte le teorie che sono state emesse sulla genesi del sonno, oltre che condurci troppo lontano, non appare necessaria data l'indole di questo lavoro, tanto più che molte di esse hanno oggi un

(*) Sono state eseguite nell'Istituto di Anatomia Patologica le ricerche isto-patologiche riportate nel presente lavoro.

interesse soltanto storico; vogliamo però ricordare alcune tra le più importanti per il valore che ancor oggi conservano ed a chiarificazione di quanto dovremo esporre.

Il fenomeno essenziale e più caratteristico del sonno dell'uomo e degli animali, la cui spiegazione sino a qualche tempo fa equivaleva per la maggior parte degli scienziati alla soluzione del problema del sonno, è la scomparsa della coscienza. Un certo numero di teorie (*teorie d'interruzione della conduzione degli stimoli, Reizleitungsunterbrechungstheorien*: v. Economo), basandosi appunto sul concetto che il sonno non sia che una interruzione della coscienza, ne discutono il meccanismo ed il punto in cui nel sistema nervoso avverrebbe tale interruzione degli stimoli. Di fronte agli AA. (Erner, Rabl-Rückhard) che, in base alle scoperte di Golgi, pensavano l'interruzione della coscienza e quindi il sonno essere dovuti alla retrazione dei dendriti delle cellule dei gangli del cervello con conseguente interruzione degli stimoli, altri (Purkinje) sostennero che l'interruzione degli stimoli fosse dovuta ad altro meccanismo non istologico, cioè ad una compressione delle fibre nervose bianche della corona raggiata, che provvedono alla conduzione da e verso il cervello, esercitata a mezzo d'una congestione dei gangli subcorticali (talamo-corpo striato ecc.) o (Mautner) ad un edema periodico da stanchezza della zona dell'acquedotto di Silvio e della calotta del mesencefalo, concezione basata sull'osservazione di concomitanti disturbi oculari e letargo nella polioencefalite emorragica superiore di Wernicke. A queste teorie, fondate sull'interruzione della conduzione degli stimoli, a cui possiamo aggiungere anche quella di Veronese, che invoca una specie di interruzione dell'attenzione che si verificherebbe nel talamo, viene giustamente rimproverato di poter spiegare, nella migliore delle ipotesi, solo la scomparsa della coscienza e non il perchè della comparsa periodica del sonno, che è stato osservato, del resto, anche in animali scerebrati e nei mostri mesencefalici senza talamo, nei quali cioè mancava ogni possibilità di ciò che noi chiamiamo coscienza.

Quanto alle *teorie circolatorie* del sonno, molto più antiche delle precedenti, è noto che mentre alcuni (Willis, Morgagni, B. Brown, Kennedy, Czerny, ecc.) invocarono a spiegazione del fenomeno l'iperemia cerebrale, i più sostennero, anche in base ad osservazioni dirette del cervello durante lo stato di sonno ed in base agli effetti della compressione della carotide, l'importanza dell'anemia cerebrale (Blumenbach, Donders, Kusmaul, Tenner, Fazio, Mosso, ecc.). Queste teorie vasomotorie, se trovano buon fondamento sulla rapidità con cui sorge o scompare il sonno, sulla caratteristica cioè della facile reversibilità, presentano però anch'esse il difetto di essere unilaterali, cioè delle teorie parziali, che non spiegano il ritmo periodico della veglia e del sonno.

Molto più importanti appaiono le *teorie chimiche o tossiche*, di cui già Purkinje ammetteva la possibilità, attribuendo a modificazioni chimiche del sangue la periodica congestione dei gangli basali a cui egli riferiva l'interruzione della conduzione degli stimoli verso il cervello e la genesi del sonno. Secondo le vedute di Pflüger, Sommer, Dubois-Raymond, il sonno sarebbe

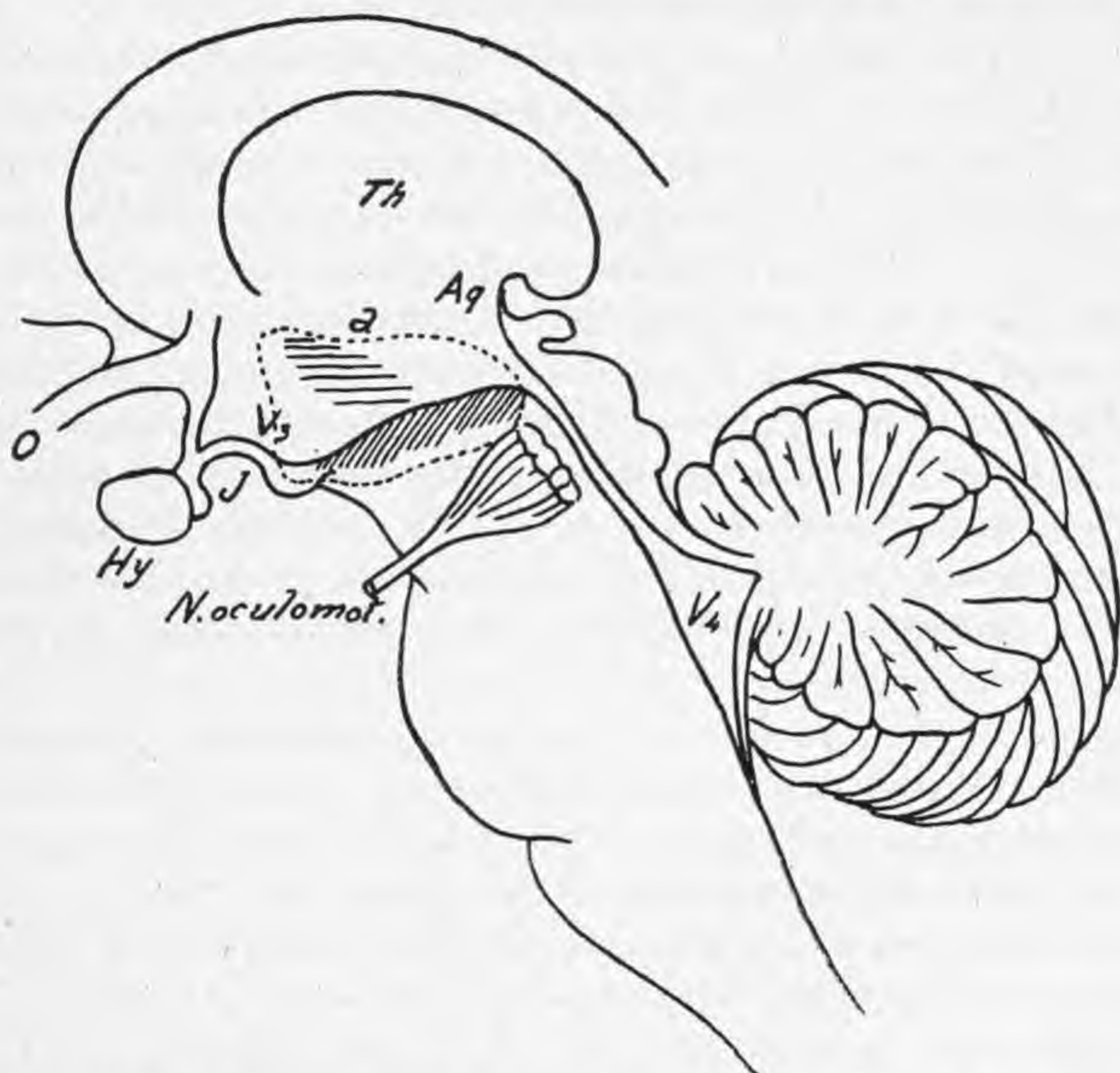
dovuto ad una asfissia del cervello, provocata da accumulo di acido carbonico nel sangue per effetto della veglia. Per Piéron la causa ipnogena non sarebbe l'acido carbonico, ma alcune neurotossine che egli è riuscito a mettere in evidenza nel sangue ed a dimostrare anche nel liquido cefalorachidiano e nel cervello di animali sottoposti ad un lungo periodo di insonnia sperimentale. Tali *ipnotossine*, dimostrate anche da Weichardt (*Kenotoxine*), producendo, se iniettate in animali sani non stanchi, immediatamente il sonno, starebbero a provare che nel periodo della veglia vengono prodotti non solo acido lattico e acido carbonico, ma anche delle sostanze speciali determinanti la stanchezza ed aventi azione narcotizzante per intossicazione diretta delle cellule corticali (Pighini) o per un riflesso corticale inibitore (Piéron).

Queste teorie tossiche, senza dubbio più soddisfacenti delle altre già citate, benchè fondate sopra il principio inoppugnabile che la veglia implica realmente un'intossicazione del nostro organismo, presentano però anch'esse un difetto, quello di non spiegare la facile e completa reversibilità e l'influenza psichica sull'adattabilità e sulla plasticità del sonno normale, condizioni che male si adattano all'ipotesi che il sonno sia dovuto a sostanze ad azione narcotizzante.

Alcuni AA. italiani (Salmon, Mingazzini, Barbàra) hanno enunciato una *teoria ormonale* del sonno, sostenendo che la sua periodicità sia in relazione non tanto con le sostanze della stanchezza, quanto con le variazioni delle influenze endocrine sul sistema vegetativo; nello stato di veglia predominerebbe l'azione degli ormoni simpaticotonici-catabolici ed eccitanti della tiroide, del surrene, delle gonadi e dell'ipofisi (specialmente dell'ipofisi, sec. Salmon), mentre durante il sonno gli ormoni eccito-anabolici dominerebbero il sistema autonomo. Il cambiamento periodico della distribuzione degli ormoni di questi due gruppi ghiandolari antagonisti corrisponderebbe al cambiamento periodico della veglia e del sonno, sicchè il sonno non sarebbe un fenomeno limitato al sistema nervoso centrale, ma come un fenomeno biologico generale.

Una concezione, fondata ad un tempo sopra fattori ormonali e tossici, tenderebbe a spiegare il sonno con una progressiva diminuzione della eccitabilità delle cellule nervose, secondaria a processi di cromatolisi dovuta ai veleni della stanchezza: durante il sonno un processo di cromatogenesi, spiccato sopratutto nelle cellule dei lobi frontali e regolato da influenze ormoniche, verrebbe a riparare a queste alterazioni cromatolitiche, osservate anche nella insonnia sperimentale da molti AA. (Agostini, L. Daddi, Piéron, Floan e Custin).

Dall'esame delle più importanti teorie da noi sopra accennate appare manifesto che, per quanto esse risultino fondate, volta a volta, sopra positivi dati anatomo-clinici o sperimentali, tuttavia nessuna rimane esente da serie critiche. Così, se nessuno può disconoscere l'importanza degli stimoli psichici, dell'elemento tossico, dei fenomeni vasomotori e delle influenze ormoniche, difficilmente tali fattori appaiono capaci di spiegare esaurientemente, ciascuno preso a sè, la genesi del sonno, mentre molti fatti invocati

a base delle suesposte teorie, possono bene conciliarsi tra loro. La possibilità che il fenomeno del sonno fosse regolato da un centro situato nel sistema nervoso, già ammessa in passato, poi negata recisamente da Dejerine, Veronese e per un certo tempo da Lhermitte, cominciò ad acquistare grande verosimiglianza dopo la comparsa e la descrizione, fatta da v. Economo, della encefalite letargica, determinata nella comune forma oftalmoplegica con ipersonnia, da una flogosi della massa grigia centrale, particolarmente localizzata nella calotta del mesencefalo al suo passaggio nel diencefalo. v. Economo, in base all'osservazione che non solo l'encefalite epidemica ma anche altre affezioni (polioencefalite emorragica di Wernicke, tumori,

La zona limitata dalla linea punteggiata avrebbe, secondo l'A., la massima importanza per la regolazione del sonno. (Da v. ECONOMO).

emorragie, rammollimenti, ecc.), purchè localizzate in questo tratto del sistema nervoso, provocano sempre disturbi del sonno (ipersonnia, inversione o dissociazione del sonno), ha sostenuto che le masse grigie di questa zona circostante al terzo ventricolo contengono un centro per la regolazione del sonno (v. figura), collegato ad altri importanti centri della vita vegetativa della regione infundibulare, pur essendo dotato, come dimostra l'esperienza clinica, di autonomia anatomica e funzionale.

Numerose ricerche sperimentali furono intraprese negli ultimi anni allo scopo di poter confermare tali vedute e precisare l'importanza di tale zona nella regolazione del sonno, anche in relazione all'influenza che viene generalmente attribuita per questa funzione ad altre zone del sistema nervoso e particolarmente alla corteccia dei lobi frontali e prefrontali. I risultati di

queste esperienze non appaiono in ogni caso esenti da critiche e non hanno portato quindi a conclusioni univoche. Per Demole che, sperimentando su gatti e conigli, riuscì a provocare un sonno di breve durata ma con l'apparenza del sonno fisiologico, con iniezioni di piccolissime quantità di cloruro di calcio nella regione infundibolare, tra i tuber cinereum e la regione retrochiasmatica, il centro del sonno sarebbe localizzato in questa zona.

Marinesco, Sager e Kreindler ripetendo le stesse esperienze, vennero alla conclusione che in tutti i casi di sonno sperimentale si trovavano lesioni delle pareti del terzo ventricolo, mentre Spiegel e Inaba rilevarono il sonno nelle lesioni sperimentali del talamo. Queste esperienze sarebbero state superate, secondo V. Economo, da quelle più recenti di Hess (di Zurigo) che avrebbero portato a risultati più precisi. Questo A., sperimentando sopra a gatti, ai quali aveva introdotto finissimi elettrodi nelle parti anteriori della sostanza grigia intorno all'acquedotto e alle pareti del terzo ventricolo, constatò che, appena faceva passare la corrente elettrica, gli animali presentavano i fenomeni che di solito precedono il sonno (segni di stanchezza, sbadiglio, ecc.) e poi si addormentavano. Interrompendo la corrente gli animali si ridestavano, non di soprassalto, ma come dal sonno normale; allo stesso modo potevano anche essere svegliati durante il sonno sperimentale. Quando la corrente non passava, si comportavano come animali del tutto normali. Questi risultati confermerebbero dal punto di vista sperimentale, che nel punto di passaggio del diencefalo nel mesencefalo si trovano appunto delle masse grigie che debbono considerarsi come centro della regolazione del sonno.

Di pari passo colle accennate ricerche sperimentali ed anche prima, sono state istituite osservazioni anatomo-cliniche allo scopo di controllare e precisare la presenza nel sistema nervoso di lesioni che potessero accordarsi col concetto di questo centro regolatore del sonno. Era ben naturale, sotto questo punto di vista, che si rivolgesse la massima attenzione ai casi che avessero presentato in vita disturbi del sonno.

Come è noto, tali disturbi possono decorrere sotto due forme: l'*ipersonnia continua* e l'*ipersonnia parossistica*. Quest'ultima, descritta dal Gelineau (1880) sotto il nome di *narcolessia* e caratterizzata da crisi di sonnolenza non differenziabili dal sonno normale che per la comparsa improvvisa, la brevità della durata ed il carattere invincibile, non appariva il campo più adatto per questo genere d'investigazioni. Si era notato che la narcolessia, con le sue brevi e talora molto frequenti crisi di sonno, spesso accompagnate e precedute da fenomeni di cataplessia, può insorgere in organismi in apparenza sani (casi tipici di Gelineau) tanto che anche oggi non mancano AA. che sostengono con buoni argomenti, in opposizione a Lhermitte, che la sindrome non rappresenta che una nevrosi.

L'ipersonnia prolungata si riscontra invece in organismi colpiti da svariate affezioni organiche, come tumori cerebrali, encefaliti, meningo-encefaliti di origine luetica, polioencefaliti, emorragie e rammollimenti dell'encefalo. Era naturale che sopratutto in queste affezioni, quando decorressero con disturbi del sonno, si istituissero ricerche per rilevare se esistesse un

rapporto tra questi disturbi ed alterazioni istologiche di qualche determinata zona dell'encefalo.

Senonchè tali ricerche di natura, come si comprende, molto delicata, hanno dato risultati talora contradittori, sì da riuscire, nella gran maggioranza, poco dimostrative.

Dopo la comparsa dell'encefalite, in associazione agli studi sperimentali sopra ricordati, tali ricerche anatomo-cliniche furono riprese con maggior fervore, se non con maggior fortuna. Così può dirsi per le ricerche istologiche che Marinesco, Sager e Kreindler avevano istituite in alcuni casi di meningite tbc. e di tumori cerebrali decorsi in vita con ipersonnia, a conferma delle loro sopracitate esperienze sugli animali.

Si è obiettato giustamente a questi AA., che in tre casi di meningite tbc. e in un caso di tumore comprimente la calotta peduncolare e l'acquedotto di Silvio, avevano riscontrato nella regione del 3° ventricolo importanti lesioni della sostanza grigia periventricolare, come le affezioni esaminate siano poco adatte, sia per l'estensione delle lesioni sia per le azioni a distanza, per tentare la localizzazione di un sintoma come l'ipersonnia (Balduzzi).

Casi di tumori della regione del 3° ventricolo decorsi in vita con ipersonnia, sono stati osservati e accuratamente studiati dal punto di vista anatomo-patologico da Hechst, il quale nelle sue conclusioni ammette che la regolazione del sonno sia in rapporto con la parte mediale e posteriore del talamo, con la sostanza grigia periventricolare posteriore e circostante all'acquedotto di Silvio, in vicinanza dei corpi quadrigemini anteriori.

Non mancano osservazioni contrastanti: tra queste il caso di Hirsch che in una donna di 67 anni, con sindrome pseudobulbare, caduta improvvisamente in sonno profondo, ha riscontrato all'autopsia un ascesso esteso dalla commissura anteriore al nucleo rosso, comprimente la maggior parte del talamo sinistro. Per Trommer questa osservazione e le esperienze già riferite di Spiegel e Janaba, dimostrerebbero che la regolazione del sonno (o meglio la *dormizione*, come egli si esprime) devesi mettere in relazione col talamo: le lesioni della regione del 3° ventricolo provocherebbero disturbi del sonno, perchè verrebbero a interrompere le relazioni del talamo coi centri vegetativi subtalamici.

Da quanto si è esposto risulta la necessità di ulteriori osservazioni che vengano a confermare ed a meglio precisare questi reperti. Per queste considerazioni crediamo opportuno riferire i rilievi fatti in un caso occorso alla nostra osservazione, la cui importanza riguardo al problema della localizzazione della funzione del sonno, ci sembra manifesta.

Storia clinica. — A. R., a. 27, da Macerata, celibe. Padre vivente; la madre, già sofferente per affezione cardiaca, morì durante un parto. Due sorelle sono viventi e sane. Nulla di notevole nell'anamnesi della prima infanzia. All'età di 11 anni il paziente ebbe un primo attacco di *poliartrite acuta reumatica*: altri attacchi non gravi e di breve durata della stessa malattia susseguirono periodicamente, a distanza di tempo variabile. A 14 anni il paziente risultava già affetto da vizio valvolare cardiaco. Ciononostante non ebbe a risentire notevoli disturbi, tanto che praticò vita quasi normale e potè anche dedicarsi al commercio, esercitando senza apprezzabili inconvenienti la professione di viaggiatore in articoli medicinali. Negli ultimi tempi aveva dovuto praticare anche zone

malariche. Circa 5 mesi fa, cioè verso la metà del febbraio 1930, il paziente, in seguito a raffreddamento, ebbe dolori vaghi generalizzati, lieve angina e febbre non molto elevata, ma non si riguardò affatto tanto che si mise in viaggio per Bari, ove tuttavia dovette rimanere qualche giorno in letto. Da allora le sue condizioni, pur migliorando temporaneamente, non tornarono più allo stato primitivo: egli aveva spesso senso di freddo, debolezza generale, frequente tosse e deperiva visibilmente. Tuttavia egli non dette soverchia importanza a questo stato di cose; non si curò di seguire nè la curva febbrile nè l'andamento della malattia, finchè nella prima quindicina di giugno dovette allettarsi per una ricomparsa dei dolori articolari che si localizzarono alle ginocchia e al collo del piede, permanendo per qualche giorno in tale sede e poi attenuandosi gradatamente, mentre la temperatura, che aveva seguito un decorso sempre irregolare, si elevava e lo stato generale appariva sempre più compromesso. Permanendo anche dopo la scomparsa dei dolori articolari la febbre irregolare, con tosse e deperimento sempre più accentuati, il paziente entra in Ospedale per gli accertamenti diagnostici, presumibilmente dopo circa 5 mesi dall'inizio dell'affezione morbosa.

Lo stato generale del paziente, all'ingresso in Ospedale (14 luglio 1930), appare depresso ma non grave. Soggetto di costituzione regolare con tendenza al tipo longilineo: nutrizione scadente, pallore della cute e delle mucose visibili. Non si notano edemi nè esantemi (herpes, efflorescenze, emorragie cutanee, ecc.), lingua umida, quasi detersa. Faringe leggermente arrossato: nulla di notevole all'apparato linfo-ghiandolare. Temperatura 38°, polso 88 ritmico, celere, a pressione media, respiro leggermente dispnoico. Pupille eguali e bene reagenti alla luce e all'accomodazione.

Il torace è di conformazione regolare con simmetria delle due parti; espansione un po' limitata della base sinistra. Alla percussione lieve ipofonesi alla base di sinistra, ove si ascoltano piccoli rumori di sfregamento e qualche gruppetto di rantoli subcrepitanti. Agli apici e sul resto dell'ambito, nulla di notevole.

Cuore: regione precordiale un po' *bombée*: itto cupoliforme al sesto spazio sull'ascellare anteriore. A destra debordamento di circa un dito dalla marginale dello sterno. All'ascoltazione nella regione della punta il primo tono è sostituito da un soffio aspro, il secondo è spesso sdoppiato. Alla base il secondo tono sulla polmonare è un po' rinforzato: sul focolaio di ascoltazione dell'aorta si ascolta un rumore diastolico dolce e un rumore sistolico più forte e più aspro (rumore di va e vieni).

Sul collo sono molto accentuate le pulsazioni delle carotidi.

L'addome appare di volume normale, è trattabile, indolente: non si apprezza versamento libero all'esame clinico.

Il fegato in alto alla quarta costola, in basso non oltrepassa i limiti fisiologici e presenta caratteri normali alla palpazione. La milza, aumentata di volume e di consistenza, raggiunge l'ottava costola sull'ascellare anteriore, in basso deborda di un buon dito dall'arcata costale. Nulla di notevole si rileva all'esplorazione delle fosse renali.

L'esame del sistema nervoso non fa rilevare nulla di abnorme; l'esame degli organi di senso è pure negativo.

Esame delle orine: Reaz. acida, peso specifico 1024, albumina + +, zucchero assente, urobilina tracce; nel sedimento, cilindri ialino-granulosi in modica quantità, qualche leucocito, scarse emazie.

All'*esame del sangue* si notano i segni di una notevole *anemia secondaria*: leucociti 6900, modica anisocitosi senza presenza di elementi immaturi sia della serie bianca che della serie rossa.

Esame del sangue per la *ricerca del parassita malarico*: negativa. *R. W.* nel sangue: negativa. Esame dell'espettorato: negativo per il bacillo di Koch.

Sierodiagnosi per tifo, paratifi e melitense: negativa.

L'esame radiografico del torace dimostra: cuore di volume notevolmente aumentato ed in posizione quasi trasversale. La punta è spinta molto in fuori a sinistra ed appare arrotondata. Il contorno del ventricolo sinistro è allungato e l'ombra dell'orecchietta si presenta molto accentuata. Il margine destro del cuore sporge notevolmente dall'ombra sternale. Alla base del polmone sinistro si nota una leggera opacità diffusa che occupa anche il seno diaframmatico, senza segni evidenti di liquido (reazione pleurica).

Dall'esame degli elementi raccolti dall'anamnesi e dall'esame obbiettivo, il paziente

risultava affetto da una sindrome morbosa iniziatasi circa 5 mesi avanti e caratterizzata da *febbre irregolare, anemia, tumore di milza, discreta nefrite*: quanto all'apparato cardio-vascolare, si rilevavano i segni di un vizio composto delle valvole aortiche e della mitrale, di cui tuttavia il paziente risultava affetto già da molti anni.

Esclusa con ripetuti esami del sangue una emopatia primitiva e scartata in base agli altri elementi raccolti la possibilità di una infezione a decorso protratto (tubercolosi, melitense, sifilide, malaria) in soggetto cardiaco, la lunghissima durata della malattia febbrile non poteva non richiamare l'attenzione sopra l'*endocardite maligna a lento decorso*, di cui il paziente presentava, d'altronde, tutti i sintomi.

Con tale presupposto diagnostico, che appariva in base all'esame clinico come il più verosimile, si iniziò con assai scarsa fiducia nell'esito un trattamento sintomatico (iniezioni di septojod), aiutando il paziente con alimentazione blanda ma sostanziosa.

Decorso: Il paziente rimase in Ospedale dal 14 luglio al 19 agosto 1930, giorno della sua morte. La curva termica, salvo qualche breve ascensione, presentò un andamento di febbre remittente-intermittente, con elevazioni tra 37° e 38°, senza accentuati brividi nè profuse sudorazioni. Il polso oscillò tra le 90 e le 100 pulsazioni, superando tale limite solo negli ultimi due-tre giorni di vita. L'orinazione si mantenne sempre discreta (da 700 a 1000 cc.), ma presentò sempre quantità variabili di albumina, tracce di urobilina e nel sedimento emazie e cilindri ialino-granulosi.

25 luglio: Condizioni generali invariate; polso 96. Sono diminuiti i fenomeni rilevati alla base sinistra. La milza deborda di più di un dito dall'arco costale ed appare dolente alla palpazione. *Una emocultura riesce negativa.*

27 luglio: Durante la notte il paziente, che ieri sera appariva nelle ordinarie condizioni con sensorio perfettamente normale, è apparso all'infermiera in istato un po' insolito. Nella mattinata ha preso il latte accusando ad intervalli diplopia e cadendo poi in uno stato di *profonda sonnolenza.* Si riesce con forti stimoli a risvegliare il paziente, il quale si mostra perfettamente orientato e risponde con esattezza alle domande: però, appena viene lasciato a sè, egli si riaddormenta con respiro regolare e tranquillo. Le condizioni generali non sono variate. Spicca notevolmente il pallore del volto; polso 84. La temperatura ha avuto una elevazione sino a 39°. L'esame degli organi interni dà il solito reperto.

Non si notano manifestazioni esantematiche sulla cute del corpo, nè emorragie.

All'*esame del sistema nervoso* (che riesce possibile cercando con forti stimoli e parlando ad alta voce di tenere sveglio il paziente), si nota un'*insufficienza bilaterale degli elevatori delle palpebre*, che hanno tendenza a cadere, tanto che il paziente riesce a stento a tenere aperti gli occhi. *La pupilla di D. è dilatata* ed alquanto irregolare, *immobile alla luce. La pupilla sinistra è miotica, puntiforme e non reagisce alla luce.* Benchè lo stato di letargia che ha colpito il malato non consenta un completo e prolungato esame, si può rilevare che non esiste nessun disturbo a carico del facciale, dell'ipoglosso e della motilità degli arti. Il paziente, nonostante la persistenza della profonda sonnolenza, quando viene svegliato si nutre regolarmente, provvede ai suoi bisogni e, se viene interrogato da persone di famiglia e dai medici, risponde esattamente e dà notizie sulle sue condizioni: ma lasciato a sè, invariabilmnte, dopo pochi istanti ricade nel suo sonno.

29 luglio: Persiste la *letargia* con i caratteri già riferiti. Il pallore del volto è molto accentuato e si accompagna a discreta succulenza della faccia. Si nota succulenza anche alla regione sacrale. Polso 84. All'esame degli occhi si nota *paralisi del muscolo retto inferiore di destra*: persiste la midriasi con mancanza del riflesso alla luce da questo lato. La tendenza alla ptosi palpebrale è diminuita. L'urinazione è diminuita: alvo regolare.

30 luglio: *Letargia* persistente; sensorio ed intelligenza limpidi, non appena il paziente viene risvegliato. Anisocoria con immobilità alla luce della pupilla destra midriatica e mobilità molto limitata della pupilla sinistra miotica. I movimenti di lateralità dello sguardo sono normali. Esiste invece *paresi del retto superiore di sinistra* e del *retto inferiore di destra.* Il paziente vede abbastanza bene oggetti e macchie anche minute: a D. accomoda male e la visione è meno distinta. Non ha avuto vomito nè cefalea nè altri disturbi. Si nutre regolarmente, come provvede regolarmente alle sue

necessità; suda talora discretamente quando la temperatura rimette. Il fegato appare ingrossato come la milza ed il paziente accusa dolore alla pressione di questi organi.

8 agosto: Durante una settimana le condizioni del paziente sono rimaste quasi stazionarie, con tendenza a peggioramento da parte dell'apparato cardiovascolare e renale. Si sono cominciati a manifestare leggeri edemi alla regione sacrale e alla metà sinistra della faccia, sulla quale il paziente abitualmente decombe durante il suo persistente stato d'ipersonnia: talora si manifesta dispnea d'origine cardiaca, perchè l'esame esclude la sopravvenienza di complicazioni polmonari, all'infuori di lieve congestione basilare. Le condizioni del cuore all'esame obbiettivo sono infatti peggiorate: aumento dei diametri, aumento della frequenza, mentre il reperto ascoltatorio si mantiene invariato. Molto accentuata la danza delle carotidi al collo. Nelle orine i cilindri sono molto numerosi. L'esame oculare fa notare la persistenza del reperto già riferito: *paralisi del retto superiore a sinistra, del retto inferiore a D., abolizione dell'accomodazione e del riflesso alla luce della pupilla D. midriatrica,* mentre *la pupilla S. miotica reagisce,* benchè torbidamente, alla luce.

Con una *puntura lombare* praticata in decubito laterale si estraggono 10 cc. di *liquido limpido che risulta normale* (Pandy-Nonne negative).

L'*esame del sangue* dà il seguente reperto: globuli rossi 2.170.000, globuli bianchi 13.000, emoglobina 36 %, valore globulare 0,80. Nello striscio (May Grünwald-Giemsa) non si notano alterazioni morfologiche nè a carico della serie rossa, nè a carico della serie bianca. Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 75 %; polinucleari eosinofili 1 %; linfociti 18 %; mononucleati 5 %; forme di passaggio 1 %; mastzellen —.

All'*esame del fundus oculi* si notano *piccole emorragie retiniche disseminate.*

Una seconda emocultura in brodo dà sviluppo dopo due giorni ad un germe che, trapiantato in agar-sangue, dà una cultura gracile composta di colonie poco più che puntiformi, semiopache che non hanno tendenza a confluire e si identificano per colonie di *streptococchi anemolitici.* I successivi passaggi in agar-sangue e in agar-glucosato non riescono perchè i germi non attecchiscono.

11 agosto: Aggravamento, sempre più accentuato. Diminuzione della urinazione con abbondante reperto patologico nel sedimento. Edema alla regione sacrale ed anche agli arti inferiori. Catarro alle basi. Edema più accentuato alla metà sinistra (sulla quale il paziente decombe); talora attacchi di dispnea, specie di notte, con agitazione. Polso 100 celere, scoccante, ritmico. *Azotemia* 1,10 per mille. Del resto il paziente, tranne in qualche periodo di maggior dispnea o quando venga risvegliato dai sanitari, dorme sempre profondamente. Il reperto a carico degli occhi è rimasto invariato.

14 agosto: Persiste la sonnolenza profonda, malgrado la dispnea. Polso 108, respiro 50. Gli edemi sono stazionari, più accentuati a sinistra, posizione di decubito prediletta dal paziente.

Sono comparse da un paio di giorni sul braccio sinistro, sulle coscie e sull'addome *numerosissime emorragie cutanee puntiformi.*

Negli ultimi 5 giorni di sopravvivenza le condizioni del malato sono andate progressivamente aggravandosi per l'accentuarsi della debolezza cardiaca, degli edemi e della dispnea. Lo stato delle pupille e dei muscoli oculari non subisce variazioni importanti. La sonnolenza si attenua molto nei due ultimi giorni a causa della dispnea tormentosa che affligge il paziente. La morte avviene nella notte del 18 per l'accentuarsi della debolezza cardiaca.

Esame anatomico. — Essendo impossibile praticare un esame completo, la necroscopia viene limitata al cuore ed al cervello.

Cuore: nel sacco pericardico si trova una discreta quantità di liquido citrino limpido. Non esistono segni di pericardite: si notano solo, sulla superfice del pericardio viscerale chiazze biancastre disseminate (macchie tendinee). Nulla di notevole sul decorso dei vasi coronali. Il cuore è ingrossato enormemente, specie a carico della sezione sinistra (peso gr. 760). Aperti i ventricoli e gli atri con i tagli regolamentari, si trova che mentre le valvole sigmoidi della polmonare sono continenti e di aspetto normale, le *valvole aortiche presentano gran parte della superfice ventricolare occupata da vegetazioni bianco-grigiastre non molto sporgenti, ma notevolmente diffuse.* Le stesse proliferazioni si trovano disseminate sull'endocardio parietale ove assumono l'aspetto di

piccole arborizzazioni in parte biancastre. La superfice di dette vegetazioni non appare ulcerata: così mancano ulcerazioni sui bordi e sulla faccia delle valvole. La consistenza delle masse appare al tatto non uniforme: mentre alcune sono abbastanza molli, altre (specie quelle di aspetto più biancastro) hanno una consistenza fibrosa. *Anche il gran velo della mitrale*, sulla faccia ventricolare *appare coperto di vegetazioni*, molto più scarse, invece, sui margini e sulla faccia atriale.

Tanto le valvole aortiche che la mitrale sono insufficienti alle prove dell'acqua. Nulla di notevole si riscontra a carico delle valvole del cuore destro ed a carico del miocardio. L'endocardio atriale non presenta alterazioni degne di nota all'infuori di un leggero ispessimento di colorito biancastro

Cervello: Nulla di notevole a carico della dura meninge, aperta la quale appare il cervello pallido e notevolmente edematoso. Con tagli di Flechsing modificati si aprono i ventricoli laterali che contengono discreta quantità di liquido limpido. La superfice cerebrale appare notevolmente edematosa e presenta scarsa punteggiatura vasale. Nulla di notevole si trova praticando sezioni longitudinali e frontali degli emisferi cerebrali. I nervi e i vasi della base appaiono normali: così non si mettono in evidenza elementi degni di nota con sezioni del cervelletto, del bulbo, del ponte e del mesencefalo. Con speciale attenzione vengono esaminate le sezioni della regione dei peduncoli e dei corpi quadrigemini: ma non si rinvengono segni macroscopici di emorragie nè di rammollimenti nè di encefalite. Preparati allestiti con sezioni di questa regione vengono esaminati accuratamente dal mio compianto Maestro prof. Dionisi — anatomo-patologo di Roma — il quale rileva quanto segue:

« La cavità ventricolare (III) è rivestita da epitelio ependimale in uno strato unico, senza segno alcuno di proliferazione. La glia fibrillare sottostante appare lievemente ispessita e talora aumentate appaiono le cellule della glia stessa, tanto da costituire delle formazioni papillari a dito di guanto, rivestite da epitelio, che fanno prominenza nella cavità ventricolare. Tale processo è però poco diffuso. I vasi non presentano alterazioni della parete nè appare dilatata la guaina linfatica perivasale. Si riscontrano, a tratti, nella sostanza bianca dei focolai di gliosi rotondeggianti nei quali l'intreccio delle fibre diventa più spesso, aumentano i vasi ed i corpi ialini: ivi le cellule di nevroglia sono anch'esse aumentate. Questi focolai di gliosi sono tondeggianti e per solito hanno per centro una vena. In questi tratti si rinvengono anche neoformazioni di capillari. Le cellule nervose, se contenute nel focolaio, appaiono discretamente conservate.

È probabile che questi focolai rappresentino vecchi focolai embolici sostituiti da una formazione di glia come cicatrice. La caratteristica delle alterazioni della sostanza bianca e della sostanza grigia della parete del III ventricolo è rappresentata da queste formazioni nodulari che si rinvengono specialmente nel limite tra sostanza bianca e sostanza grigia e che, come si è detto, rappresentano con tutta probabilità zone di gliosi seguite a focolai di necrosi senza suppurazioni. Questi focolai multipli di gliosi somigliano a focolai di sclerosi a placche, pur ripetendo un'origine diversa. La dimostrazione di questa possibilità è data dal reperto di estesi focolai ricchi di cellule granulose, le quali sono certo in rapporto con focolai di rammollimento della sostanza bianca in prossimità dell'ependima. *In conclusione, perciò, si può ammettere che nelle pareti del III ventricolo sieno avvenuti rammollimenti come è dimostrato dall'accumulo di cellule granulose per lunghi tratti ed, a maggior profondità, dai focolai di gliosi, indici di embolie seguite da processi di riparazione con neoformazione di fibrille e cellule di glia* » (Dionisi).

Il caso da noi osservato, se nelle linee generali e dal punto di vista della diagnosi e dell'esito non presenta nulla di particolare in confronto con la maggioranza delle forme di endocardite maligna lenta, appare invece del tutto eccezionale, a quanto risulta dalla letteratura, per la sintomatologia insorta nell'ultimo mese di degenza: *ipersonnia continua con paralisi oculari a tipo nucleare*. Tale sindrome, infatti, per nulla ricorda le rare manifestazioni cerebrali sinora descritte dell'endocardite lenta, consistenti in sindro-

mi motorie del tipo emiparetico, fenomeni meningei o mentali (allucinazioni, delirio, ecc.), più raramente ancora sintomi precoci che hanno fatto pensare alla sclerosi multipla, talora alla corea (Thayer). L'insorgenza dell'ipersonnia e dei disturbi oculari, manifestazioni insolite della malattia, ci pose pertanto dinanzi al problema etiopatogenetico di tali disturbi. Poichè alla diagnosi di endocardite maligna lenta, già formulata in base agli importanti dati anamnestici, alla sintomatologia ed al decorso morboso, non ci sembrava che si potessero opporre serie obbiezioni, si pensò, come ipotesi più verosimile, di attribuire la strana sindrome insorta rapidamente a carico del mesencefalo alla primitiva malattia; non appariva poi agevole precisare se la lesione mesencefalica fosse da riferirsi ad una eccezionale localizzazione metastatica, secondaria a fenomeni embolici, che sono di evenienza molto frequente nel corso dell'endocardite maligna lenta (74,03 % sec. Thayer), od a fenomeni emorragici. Per verità, nel nostro malato che ormai era nel sesto mese di degenza, non si era fino a quel momento verificato alcun fenomeno che potesse far pensare a scariche emboliche nella grande circolazione; come non esistevano elementi per considerare come tale neppure il focolaio congestivo della base polmonare sinistra. D'altra parte, non si deve dimenticare che alcuni giorni dopo l'insorgenza della sindrome mesencefalica erano comparse dapprima emorragie retiniche e poi numerosissime emorragie puntiformi cutanee, che ci avevano fatto rimanere perplessi circa la genesi del quadro cerebrale. Si trattava, dunque, di fenomeni di embolismo o di piccole emorragie sul tipo di quelle retiniche e cutanee, verificatesi nella massa grigia perisilviana, come si riscontra nella polioncefalite emorragica superiore di Wernicke? La localizzazione molto insolita del focolaio morboso non ci sembrava si accordasse troppo con la genesi embolica, in quanto è notorio come gli emboli preferiscano, nella gran maggioranza dei casi, le vie più dirette e meglio accessibili dell'arteria cerebrale media e sue ramificazioni, mentre le arterie peduncolari e specialmente i rami destinati al nucleo dell'oculomotore comune, se debbono ritenersi, secondo le osservazioni di Shimamura, come arterie terminali, non rappresentano certo una via abitualmente battuta dalle invasioni emboliche. D'altra parte la presenza di paralisi parziali a carico di ambedue gli oculomotori comuni, per spiegare le quali si rendeva necessaria la presenza di lesioni localizzate da ambedue i lati, l'assenza di altri fenomeni embolici, mentre erano poi comparse piccole emorragie retiniche e cutanee, ci faceva propendere per l'ipotesi della genesi emorragica, senza poter tuttavia, data la natura della malattia, eliminare ogni dubbio in proposito. Tale incertezza non venne ad attenuarsi quando con la seconda emocultura si venne ad isolare uno streptococco che appariva, secondo ogni verosimiglianza, come l'agente del processo di endocardite lenta, impiantatosi sulle valvole aortiche e sulla valvola mitrale, già colpite nei precedenti attacchi della infezione reumatica. Abbiamo già rilevato come il germe isolato dal sangue avesse tendenza ad esaurirsi rapidamente nelle culture e come non presentasse i caratteri dello streptococco viridans nè avesse proprietà emolitiche. Tale reperto non appare affatto strano: sono molti frequenti oggi i casi di endocardite maligna prolungata o lenta in cui, invece dello streptococco viridans, è stato isolato un

germe del tipo di quello riscontrato nel nostro malato (Lega). Vi è anzi chi pensa, in base a qualche osservazione, che lo streptococco anemolitico possa durante il decorso della malattia variare notevolmente di virulenza e di proprietà, diventando talora emolitico e, se non lo era, patogeno per gli animali di laboratorio (conigli); sicchè la varietà viridans, più che un tipo ben definito, non sarebbe che una degradazione dello streptococco emolitico e costituirebbe una forma di passaggio tra lo stadio emolitico e lo stadio anemolitico (Ceresole).

Comunque, l'isolamento di tale varietà di streptococco, mentre non riveste nessun carattere di eccezione, non veniva nel nostro caso ad aggiungere alcun argomento importante in favore della genesi emorragica o encefalitico-embolica della sindrome mesencefalica, potendosi accordare sia con l'una che con l'altra eventualità.

Non abbiamo preso in considerazione l'ipotesi della natura encefaliticoletargica della sindrome, benchè il quadro ne ricordasse alla perfezione la forma letargico-oftalmoplegica se non per scartarla recisamente, essendo sufficiente, a nostro avviso, la primitiva affezione morbosa per spiegarla, mentre nessun elemento positivo ci costringeva ad ammettere un secondo fattore morboso. Non esisteva, d'altra parte, la possibilità di ammettere altre ipotesi che apparissero fondate sopra basi serie: così si era scartata la genesi uremica della sindrome, perchè il disturbo della coscienza aveva i netti caratteri della ipersonnia con facile reversibilità e non quello del sopore uremico e perchè, infine, l'azotemia elevata, secondo i dati rilevabili all'esame clinico, doveva riportarsi piuttosto alla stasi di origine cardiaca che ad insufficienza renale, secondaria alla nefrite in atto.

L'esame anatomico escluse, come si è riferito, che la patogenesi della sindrome fosse da attribuirsi ad emorragie puntiformi del mesencefalo. Mentre in tutte le altre sezioni dell'encefalo non si riscontrarono che i segni dell'edema e dell'anemia, nella zona circostante al terzo ventricolo e nella sostanza grigia perisilviana corrispondente ai nuclei nell'oculomotore comune, che l'esame clinico indicava quale sede di un focolaio morboso, si rilevarono alterazioni istologiche che facevano pensare a processi di proliferazione, secondari a lesioni di origine vascolare, sul tipo di quelli osservati nella sclerosi a placche.

Secondo Dionisi, queste alterazioni istologiche apparivano con ogni probabilità come secondarie a fatti embolici. Vogliamo notare incidentalmente come tali alterazioni, sinora riportate a fenomeni embolici d'origine cardiaca, vengano attualmente considerate da alcuni AA. come dovute in molti casi a proliferazioni endoteliali nei capillari o nelle arteriole precapillari (endovascolite: Thayer). Comunque, l'importanza di questo reperto, più che nel tipo delle alterazioni, sta nel fatto che le lesioni, oltre che nella sostanza grigia perisilviana corrispondente ai nuclei dell'oculomotore, erano estese alla parete posteriore del terzo ventricolo; esse occupavano cioè quella zona mesencefalica di passaggio al diencefalo che dalla maggioranza degli AA., in base alle ricerche sperimentali, si ritiene particolarmente importante come sede di un centro per la regolazione del sonno. La nostra osservazione con-

ferma perciò quanto già sosteneva v. Economo nei suoi primi lavori sull'encefalite, che cioè non tanto il virus di questa malattia, quanto la sua localizzazione in una particolare zona del sistema nervoso e cioè nella calotta del mesencefalo al suo passaggio nel diencefalo, rappresentava la causa del sintoma ipersonnia e delle paralisi oculari dell'encefalite epidemica, come di molte altre affezioni (l'encefalite emorragica superiore di Wernicke; tumori ed emorragie della zona infundibolare, ecc.), che attaccano la stessa regione. Infatti *la estrema rarità dell'ipersonnia in un'affezione che è oggi d'osservazione corrente come l'endocardite lenta, si spiega nel nostro caso con contemporanee lesioni nervose egualmente rare come localizzazione, ma situate proprio in quella zona in cui si riscontrano le alterazioni istopatologiche di quella forma di encefalite decorrente con la sintomatologia presentata dal nostro malato, cioè con ipersonnia e paralisi dei muscoli oculari.* La nostra osservazione si adatta quindi perfettamente alla concezione di v. Economo e può aggiungersi ai casi che l'illustre neurologo viennese ha raccolto a sostegno delle sue vedute sull'esistenza e sulla localizzazione di un centro mesencefalico per la regolazione del sonno. La vicinanza della regione infundibolare, in cui sono notoriamente situati altri importanti centri della vita vegetativa, spiega, secondo v. Economo, come nell'encefalite letargica possano comparire, oltre ai disturbi del sonno, alterazioni del sistema neurovegetativo (del ricambio idrico, dei vasomotori, ecc.).

*
* *

Ammessa dunque, in base alle osservazioni anatomo-cliniche e alle ricerche sperimentali, l'esistenza nella regione del terzo ventricolo di una massa di sostanza grigia avente la funzione di un centro per la regolazione del sonno, come possiamo figurarci il meccanismo d'azione di questo centro nel sonno fisiologico? Anche su questo punto le opinioni sono ancora tutt'altro che concordi. Secondo v. Economo, l'azione di questo centro consiste probabilmente « nella coordinazione delle diverse modificazioni del sistema vegetativo, animale e psichico che compongono il sonno »; per ciò che riguarda i fenomeni negativi dello psichismo (interruzione parziale degli stimoli afferenti e abolizione della coscienza) essi sarebbero secondari ad una inibizione attivamente esercitata sulla corteccia da detto centro, mentre per influenze sui centri vegetativi, situati appunto nella regione subtalamica, nelle pareti del terzo ventricolo, verrebbero generate le altre componenti vegetative e animali del sonno. Quanto alla causa prima che azionerebbe questo centro, v. Economo la riferisce ai veleni della stanchezza che, insufficienti a produrre uno stato di incoscienza da intossicazione, sarebbero tuttavia capaci di provocare un'inibizione dell'attività nervosa del cervello e del talamo, così da determinare il sonno normale riparatore, caratterizzato dalla facile reversibilità, spiegabile con la genesi inibitoria e ben diverso dalle narcosi tossiche. Sotto questo punto di vista v. Economo accetta la concezione di Claparède che ritiene che « *noi dormiamo non perchè siamo avvelenati, ma per non essere avvelenati dalle ipnotossine* ».

Come si vede, nella teoria di v. Economo, come in quella già accennata di Trommer, non viene ammessa l'influenza della corteccia cerebrale sulla genesi e sulla regolazione del sonno, come vengono rifiutate tutte le genesi parziali che furono sostenute in passato. Tale esclusione della componente corticale non viene accettata da molti AA., che giustamente oppongono tutta una serie di fatti che dimostrano come nell'uomo una quantità di fattori psicologici siano capaci di influire in vario senso sulla veglia e sul sonno, mentre l'esistenza di disturbi del sonno in casi di lesioni corticali diffuse, senza partecipazione della regione del terzo ventricolo, male si accorda con una localizzazione esclusivamente mesencefalica della funzione del sonno. Le osservazioni di forme di narcolessia pura, senza alcun segno di lesione organica dei centri nervosi, sarebbero egualmente poco spiegabili, secondo alcuni AA., con una localizzazione circoscritta di questa funzione, essendo noto che talora è possibile far scomparire tali disturbi con trattamento psicoterapico (Wilson). Per tali considerazioni molti AA., pur ammettendo un centro mesencefalico, invocano anche una componente corticale del sonno. Salmon, che per lunghi anni ha studiato con amore il problema del sonno, sostenendo in base alle sue ricerche cliniche e sperimentali l'esistenza di un sistema diencefalo-ipofisario regolatore della veglia e del sonno, in cui il fattore ipofisario sarebbe la componente primitiva, ammette la necessità sia dell'elemento psichico o corticale, sia dell'apparato regolatore diencefalo-ipofisario (o mesencefalico, secondo v. Economo). Solo così sarebbero spiegabili i casi di dissociazione tra il sonno e la sua sensazione specifica, come si verifica in coloro che per una viva emozione non possono dormire, pur avvertendo il bisogno di dormire o che per la stessa causa di origine corticale vedono scomparire un imperioso bisogno di sonno, dovuto alla depressione del centro mesencefalico. Vi sarebbe quindi secondo questa concezione, una sinergia funzionale tra l'apparato corticale ed il centro regolatore mesencefalico del sonno, sinergia che viene alterata per cause morbose che agiscano sopra l'uno o l'altro dei due sistemi.

Queste concezioni, come facilmente si comprende, se rischiarano molto l'intricato problema del sonno patologico e fisiologico, presentano tuttavia dei lati oscuri che hanno ancora bisogno di essere ulteriormente studiati. Dal canto nostro, data l'indole del presente lavoro, ci limitiamo a darne un cenno a complemento di quanto abbiamo esposto circa la concezione di V. Economo sul centro nervoso regolatore del sonno, alla quale con la nostra osservazione ci lusinghiamo di aver portato un modesto contributo.

RIASSUNTO.

Dopo un rapido accenno alle principali teorie sulla genesi del sonno e alle recenti ricerche sperimentali ed anatomo-cliniche che porterebbero ad ammettere l'esistenza di un centro mesencefalico regolatore del sonno, l'A. illustra un caso di endocardite lenta, nel cui decorso ebbe ad osservare l'insorgenza di letargia con paralisi oculari a tipo nucleare, il quadro classico cioè dell'encefalite letargica oftalmoplegica. L'esame anato-

mico, oltre a confermare la diagnosi fondamentale, dimostrò la presenza nelle pareti del 3° ventricolo di alterazioni istologiche *sui generis* di origine embolica. Secondo l'A. questa osservazione viene a confermare la concezione di v. Economo, secondo la quale nel tratto di passaggio dal mesencefalo al diencefalo esiste un centro nervoso per la regolazione del sonno.

BIBLIOGRAFIA.

Rimandiamo alla recente monografia di A. Salmon per una completa bibliografia sul sonno normale e patologico: qui vengono riportati solo i lavori citati nel testo.

Balduzzi O. Accademia Medica, 1930, n. 1.
Barbàra M. Atti Accad. Scienze Mediche, Palermo, 1920.
Ceresole A. Riforma Medica, v. 45, n. 32.
Demole. Rev. Neurologique, th. 1, n. 6, 1927.
v. Economo C. *Théorie du sommeil.* Journ. de Neurol. et de Psych., n. 7, 1928.
Id. *Centro nervoso per la regolaz. del sonno.* Giorn. di Clin. medica, a. XII, n. 9.
Goglia C. *Endocardite lenta.* Ibid., 1931, n. 8.
Hess. Arch. f. Neur. u. Psych., 1929.
Hechst. Arch. f. Psych. u. Nervenkrank., Bd. 87, H. 3, 1929, giugno.
Hirsch. Med. Klin. Woch., Bd. 38, 1924.
Laumonier J. Rassegna clin. scientif., a. IX, n. 2.
Lega G. Cuore e Circolaz., 1931. n. 7.
Lhermitte J. et Tournay. *Le sommeil normal et pathologique.* Rapp. à la 8ème Réun. neurol. intern., Paris, juin 1927.
Marinesco, Sager e Kreindler. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 119, H. 2/2, 1929.
Id. Id. Id. Bd. 11, Bd. 122, H. 1/2.
Id. Id. Id. Rev. Neurol., th. II, n. 5, nov. 1929.
Mingazzini G. Zeitsch. f. g. d. Neur. u. Psych., Berlin, 1921.
Piéron. *Le problème physiol. du sommeil.* Masson éd., Paris, 1918.
Spiegel e Inaba. Zeitsch. f. d. ges. exper. Med., Bd. 55, 1927.
Salmon A. *La fisiopatologia del sonno* S. Cappelli, Bologna, 1930.
Thayer W. S. Edimburg. med. Journ., apr. 1931 (rip. in Policl., Sez. Prat., 1931, n. 50).
Vaquez A. *Le malattie del cuore.* Unione Tip. Torinese, 1922.
Wilson. *The narcolepsies.* Brain, vol. 51, p. I, 1928.

III.

POLICLINICO UMBERTO I - VII PADIGLIONE - ROMA.

Paraplegia spastica insorta 36 anni dopo gli effetti immediati di una ferita da coltello della spina dorsale con permanenza del frammento infisso

per il prof. GIOVANNI ANTONELLI
primario medico e docente di Clinica Medica.

Credo opportuno segnalare l'osservazione di un caso clinico, che reputo fra i più eccezionali, per quanto riguarda le complicazioni tardive dei traumi spinali, soprattutto per il lunghissimo intervallo di tempo decorso fra l'epoca del trauma e l'insorgenza di un complesso neurologico a tipo di paraplegia spastica.

C. R., di a. 53; stuccatore; strenuo bevitore e modico fumatore; nega lues; a 24 anni, blenorragia. Nulla di notevole nel gentilizio. Ammogliato con donna sana; 7 figli viventi e sani, altri 7 morti in tenera età. Non ha sofferto malattie degne di nota, ad eccezione di qualche rara infezione a tipo influenzale. In età giovanile, punta d'ernia inguinale sinistra, ridotta in seguito ad applicazione di un cinto.

All'età di 16 anni gli fu violentemente vibrata al dorso una coltellata, in seguito alla quale fu ricoverato in ospedale, dove rimase per un paio di mesi. Afferma che la lama del coltello, spezzata nel corso dell'aggressione, rimase permanentemente conficcata nel rachide. Immediatamente dopo il trauma si accorse di aver perduto completamente la motilità nell'arto inferiore sinistro, che giaceva del tutto immobile sul piano del letto. Contemporaneamente avvertiva lungo l'arto stesso dolori violentissimi ed un senso d'intormentimento. La perdita assoluta del movimento durò 7-8 giorni, dopo i quali, perdurando tuttavia il dolore violento ed il senso d'intormentimento, l'infermo cominciò a poter compiere dei piccoli movimenti.

Per 3 mesi fu però costretto in letto, perchè per quanto riuscisse a muovere completamente la gamba, non poteva servirsene per i dolori molto intensi, che insorgevano non appena appoggiava il piede a terra. Rimase ancora per quattro mesi in casa; durante questo periodo cominciò a muovere qualche passo, ed il dolore ed il senso d'intormentimento andarono gradatamente scemando. *Alla fine del 7° mese, cessato il dolore, e riacquistata la completa motilità dell'arto,* cominciò ad uscire di casa e riprese il suo lavoro di stuccatore. *A 20 anni disimpegnò regolarmente per un anno il servizio militare.* Per molti anni, cioè fino al 1916 (39° anno di età), attese al suo lavoro (fu anche due volte in America), senza accusare nessun deficit a carico dell'arto inf. sinistro, salvo un leggero senso di debolezza quando si stancava molto. Nel 1916 fu richiamato sotto le armi con la classe del 1877 e *dichiarato abile*; ma fece solamente 7 mesi di servizio militare, perchè in quest'epoca, in seguito alle lunghe marce, il p. si stancava facilmente ed avvertiva un senso di pesantezza e diminuzione di calorico alla gamba sinistra, e camminando talora inciampava. Tali condizioni si mantennero presso che invariate fino al 1922.

Nel 1922 ai suddetti disturbi si aggiunse di nuovo il dolore, localizzato al fianco sinistro, sopportabile, che però si accentuava con la stanchezza, insieme col solito senso di

pesantezza a carico dell'arto inf. dello stesso lato. Così fino al 1927; in quest'epoca fu costretto a fare uso del bastone, perchè la gamba si faceva sempre più debole e il p. temeva di cadere. Il dolore cessò di nuovo.

Nel 1929, per consiglio di un sanitario, entrò in una clinica, dove, sospettandosi lues, non ostante la negatività della R. W., fu sottoposto a iniezioni intravenose di neosalvarsan. Alla 3ª iniezione, il p. non potè più muovere assolutamente, *per la prima volta, ambedue le gambe che erano del tutto irrigidite*: la destra più della sinistra, anche nei movimenti passivi. Per 2 mesi rimase in letto come « impalato ». In questo periodo notava frequentemente dei fini tremori nei muscoli dell'arto inf. sinistro, mentre il destro era spesso sede di contrazioni che facevano flettere bruscamente la gamba sulla coscia; mai dolore. Uscì dalla clinica e per un mese rimase in casa. Gradualmente lo spasmo andò attenuandosi, ed il p. riuscì a muovere qualche passo, ma si accorgeva, mentre camminava, che le gambe tendevano ad avvicinarsi reciprocamente; i ginocchi si serravano l'uno contro l'altro, ed in tal modo la deambulazione riusciva impossibile. Il p. dice che alle volte l'arto inferiore sinistro era animato da scosse cloniche. Non ebbe mai disturbi vescicali. Da allora andò sempre peggiorando, e da 14 mesi ha dovuto sospendere ogni attività, restando per lo più in letto o seduto. Per tali disturbi viene accolto nel reparto da me diretto (Osped. di S. Spirito) il 7-9-1930.

E. O.: Condizioni generali discrete; cute e mucose visibili bene irrorate; pannicolo adiposo scarso; scoliosi della colonna vertebrale con deviazione verso destra del segmento dorso-lombare.

Apparato respiratorio normale. Cuore non apprezzabilmente aumentato nei suoi diametri; intenso rumore sistolico su tutti i focolai, col massimo d'intensità verso la punta, a carattere aspro, quasi pigolante, prolungato così da coprire quasi il 2° tono (radiologicamente note di lieve ingrandimento del ventricolo sinistro non che di modica aortite). Addome trattabile, indolente, alquanto meteorico; alvo regolare. Milza debordante appena un dito dall'arco costale; fegato nei limiti; nulla di particolare a carico degli altri organi addominali. Urine: tracce di albumina; zucchero assente; nel sedimento scarsi leucociti ed epiteli di sfaldamento. Apiressia.

Sistema nervoso: negativo l'esame dei nervi cranici; pupille uguali e normalmente reagenti.

Arti superiori: motilità attiva e forza muscolare ben conservate, normale il trofismo dei muscoli salvo un certo grado d'ipotrofia a carico della muscolatura delle mani, con accentuazione dei solchi interossei specialmente dal lato destro. Non disturbi a carico della sensibilità. Assenza di atassia statica e dinamica.

Arti inferiori: atteggiamento in estensione; alluci in posizione permanente di flessione dorsale. Masse muscolari sensibilmente ipotrofiche nei segmenti superiori, ipertoniche nella regione posteriore delle cosce; più spiccatamente ipotrofiche, flaccide quelle delle gambe; nell'insieme l'ipotrofia prevale nell'arto sinistro. Da questo lato si sorprendono dei tremori fascicolari, ed alla percussione si suscitano spesso contrazioni idiomuscolari. Spiccato aumento di resistenza ai movimenti passivi nei vari segmenti, specialmente a sinistra. Motilità attiva quasi del tutto abolita per tutti i segmenti a sinistra, appena accennata a destra. La deambulazione non è possibile, perchè il p. non è in grado di mantenere la stazione eretta: le gambe si flettono sotto il peso del corpo. La paralisi degli arti inferiori rende impossibile l'esame della coordinazione motoria.

Riflessi tendinei e periostei superiori presenti e pronti; dei r. addominali presenti i superiori, assenti i medi e gl'inferiori bilateralmente; r. cremasterici assenti: r. rotulei, a sinistra in forma di prolungata « trepidatio epileptoides », a destra in forma di scosse cloniche. Non è possibile ricercare il clono della rotula, dato lo stato di contrattura degli arti. R. achilleo vivacissimo da entrambi i lati ed in forma di clono a destra. Babinski, Oppenheim, Schaeffer e Gordon presenti bilateralmente.

Impossibile il movimento attivo del tronco per assumere la posizione seduta, senza l'appoggio dei gomiti o delle mani sul piano del letto: durante il tentativo di questo movimento si nota che la muscolatura addominale conserva un tono discreto.

Esame della sensibilità: ipoestesia tattile, dolorifica e termica netta dal livello corrispondente a due dita al di sopra dell'ombelicale trasversa in basso per tutta la lunghezza e per tutta la superficie cutanea degli arti inferiori non che della regione sacro-

perineale. L'ipoestesia è meno spiccata per la sensibilità tattile; all'esame comparativo fra i due lati l'ipoestesia risulta più accentuata dal lato sinistro. Notevolmente ridotto il senso di posizione segmentaria degli arti inferiori.

Funzioni della vescica e del retto presso che normali.

Ricerche speciali:

Esame dell'*apparato visivo ed e. oftalmoscopico* negativi.

Wassermann nel sangue negativa

Puntura lombare: Liquor fuoriuscente a gocce ravvicinate, limpido, incoloro, con sedimento ematico, privo di reticolo. Albumina 1,20 ‰; all'esame citodiagnostico: di-

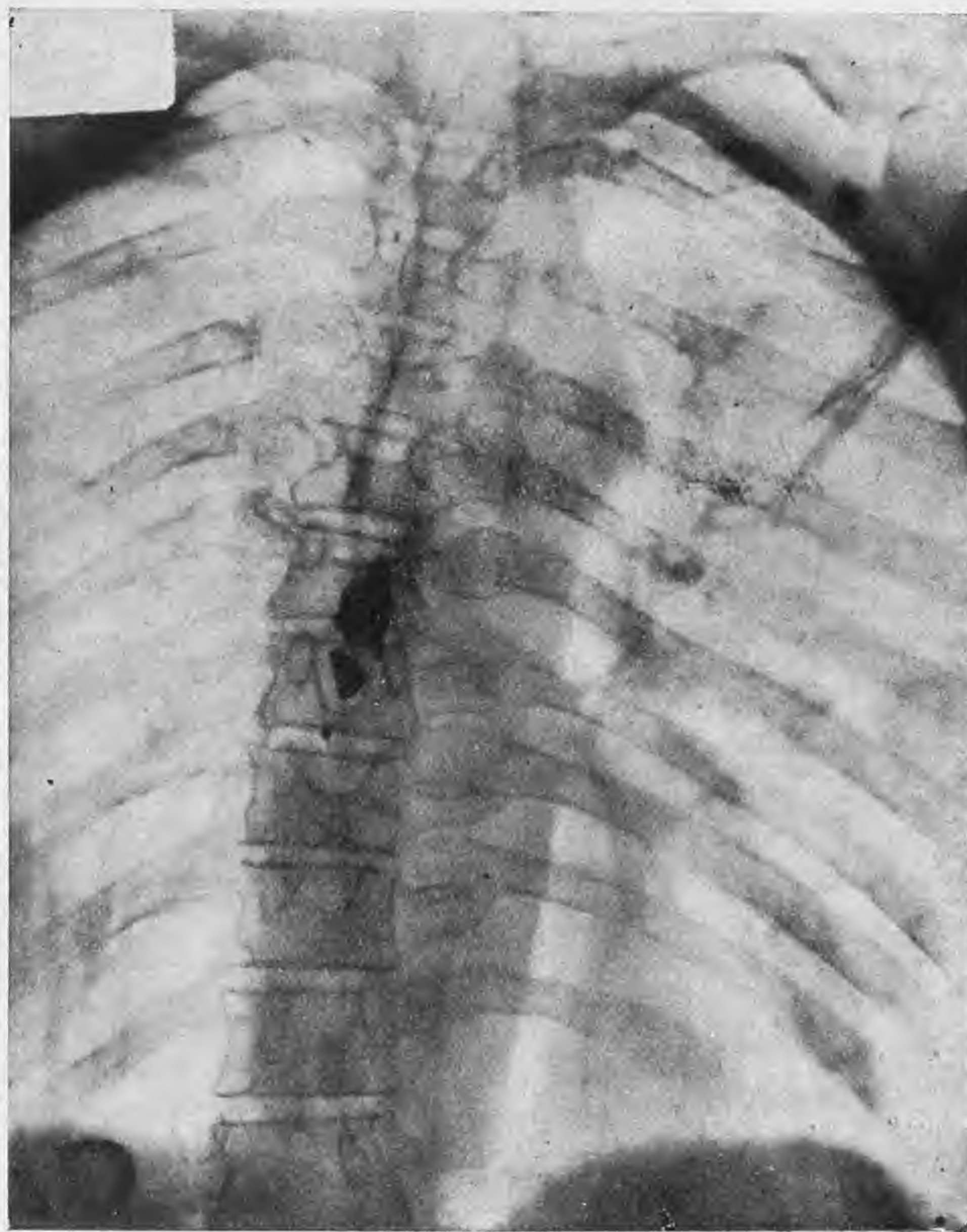



FIG. 1. — È evidente l'arresto del lipiodol all'altezza della VI-VII v. dorsale.

screto numero di emazie, scarsi linfociti. *Reazione di Nonne-Apelt* positiva; *R. di Pandy* fortemente positiva; *R. del benzoino colloidale*: curva a tipo meningitico (precipitazione completa dal 9° al 13° tubo); *R. di Takata-Ara* a tipo meningitico. *Wassermann* (0,20; 0,30; 0,50; 1 cmc. di liquor) negativa.

Esame radiologico della colonna vertebrale (prof. Attili), previa iniezione sottodurale, mediante puntura sottooccipitale, di 4 cmc. di lipiodol:

Nelle radiografie in posizione antero-posteriore si rileva che il lipiodol si è arrestato all'altezza della VI-VII v. dorsale, e che soltanto una piccola quantità di esso è giunta all'altezza della I v. sacrale. Si rilevano anche una cifo-scoliosi dorso-lombare e note di artrite con fusione della IV e V lombare.

Nelle radiografie in posizione laterale si rileva, immediatamente al di sotto del tratto ove si è arrestato il lipiodol, un'ombra da corpo estraneo, diretta quasi orizzontalmente, che ricorda esattamente la forma del pezzo terminale di un'arma da punta e taglio.

Diagnosticata così la permanenza del corpo estraneo nello speco vertebrale, e stabilitane con precisione l'altezza, se ne propone all'infermo l'asportazione chirurgica, che, col suo esplicito consenso, viene eseguita dal prof. Egidi (11-XII-30).

Operazione: Eteronarcosi regolare; asportazione dell'apofisi spinosa della VI e VII e dell'arco della VII dorsale; asportazione del corpo estraneo; sutura.

FIG. 2. — Immediatamente al di sotto del livello ove si è arrestato il lipiodol, si nota la presenza di un corpo estraneo, costituito dal pezzo terminale di un'arma da punta e taglio.

Reperto chirurgico: La punta dell'apofisi spinosa VI dorsale è friabile. La base dell'apofisi spinosa VII d. è perforata e da essa emerge la punta di una lama di ferro lunga 3 cm. e 1/2, larga 1 cm. Intorno alla lama è una raccolta semiliquida, nerastra, del volume di circa 2 cmc. Intorno ad essa si rileva usura ossea a pareti nerastre coperte di masse molli. La dura è aperta ed immette in una cavità contenente il corpo estraneo e la massa nerastra simile a quella già descritta. La cavità è nella parte sinistra del sacco durale ed è chiusa verso la grande cavità, tanto che non si versa da essa liquido cefalo-rachidiano. Il liquido si è versato solo in un momento, mentre si asportava una parte dell'arco. La quantità emessa è stata di 3-4 cmc. circa. Il sacco durale al di sopra della parte lesa pulsa; al di sotto non si apprezza pulsazione.

Decorso postoperatorio normale, salvo un periodo febbrile, con elevazioni di temperatura spesso cospicue, della durata di 15 giorni, ed al quale fanno seguito soltanto lievissimi e fugaci rialzi termici.

Un'ulcera da decubito nella regione peritrocanterica destra, già apparsa prima dell'atto operativo, si allarga alquanto, rimanendo però superficiale e con escara aderente.

L'esame neurologico eseguito il 2-II-31, cioè a 54 gg. dall'atto operativo, per constatare eventuali modificazioni rispetto alle condizioni precedenti, fa rilevare quanto segue:

Evidente atteggiamento in flessione degli arti inferiori; alluci in permanente flessione dorsale. Trofismo muscolare, resistenza ai movimenti passivi presso a poco come negli esami precedenti.

Motilità attiva: per l'arto inf. destro è possibile soltanto un leggero movimento di estensione e flessione della coscia sul bacino, impossibili i movimenti della gamba e del piede. Per l'arto inf. sinistro si nota un lieve accenno della flessione ed estensione della coscia, che suscita movimenti controlaterali (sincinesie); quando il p. riesce con molto stento ad estendere completamente l'arto, si nota un evidente atteggiamento varo-equino del piede; i movimenti del piede sono quasi del tutto impossibili.

Riflessi: a D. la contrattura dell'arto impedisce la risposta del r. rotuleo ed achilleo; a S. il rotuleo risulta pronto ed ampio; l'achilleo non è provocabile per lo stato di contrattura; per l'analoga ragione non è provocabile il clono della rotula e del piede da entrambi i lati. Babinski nettamente positivo sia a D. che a S.; Oppenheim appena accennato da entrambi i lati; assenti i riflessi di Schaeffer, di Gordon, di Mendel-Bechterew e di Rossolimo. Assenti i r. cremasterici e gli addominali superiori, medi e inferiori d'ambo i lati.

Sensibilità tattile: a D. evidente ipoestesia che interessa tutte le zone di distribuzione dalle ultime radici sacrali fino alla IX dorsale; al di sopra di detto limite gli stimoli tattili suscitano una sensazione sgradevole. A S. risulta anche un certo grado d'ipoestesia presso a poco fino alla stessa altezza (2 dita al di sopra dell'ombelicale trasversa); tale ipoestesia è però di minor grado rispetto al lato destro.

Sensibilità dolorifica: evidente ipoestesia con la stessa differenza di grado fra i due lati fino alla zona iperestesica, la quale anche dal lato sinistro sormonta per notevole tratto il confine dell'ipoestesia.

Sensibilità termica: tanto per il freddo che per il caldo si nota lo stesso comportamento: cioè evidente ipoestesia a sinistra, più evidente ipoestesia a destra, fino all'altezza su descritta.

Il senso di posizione segmentaria è quasi completamente abolito, da entrambi i lati, nei segmenti distali e prossimali.

L'infermo avverte bene gli stimoli alla minzione ed alla defecazione; la minzione si compie frazionatamente, riuscendo volta per volta il p. ad eliminare scarse quantità di urina.

Vasto decubito della regione peritrocanterica destra a fondo ben granulante, salvo alcuni cenci necrotici.

Si ristabilisce l'apiressia.

3-IV-31: L'infermo esce dall'Ospedale, per ritornarvi nel dicembre dello stesso anno. Nell'aprile 1932 viene ricoverato nel VII Padiglione Umberto I, da me attualmente diretto.

L'esame neurologico di controllo eseguito a un anno e mezzo dall'intervento chirurgico ha dimostrato quanto segue:

Nulla a carico dei nervi cranici; anisocoria (D. > S.); normali i riflessi pupillari.

Arti superiori: condizioni analoghe a quelle rilevate nei precedenti esami.

Atteggiamento degli arti inferiori in estensione; modica ipotrofia muscolare a carico dell'arto inf. sin. in confronto del destro, e più evidente a carico dei muscoli della gamba (differenza del perimetro fra i due lati, al terzo medio della coscia 2 cm. al terzo superiore e medio della gamba 3 cm.). I piedi sono abitualmente in modica estensione con tendenza al varo-equinismo; alluci in flessione dorsale, specialmente il destro. Ipertonia spiccata dei muscoli, che appaiono duri e rigidi come cordoni tesi al di sotto della cute, che è fine e liscia, e del sottocutaneo che è scarsissimo; l'ipertonia prevale nei muscoli della coscia; ed è più spiccata a D. che a S. Si nota al contrario una relativa ipotonia dei muscoli surali. L'aumento di resistenza ai movimenti passivi è notevole in tutti i segmenti degli arti inferiori, specie nell'estensione della gamba sulla coscia.

Per la motilità attiva, si confermano i dati desunti dai precedenti esami, che si riassumono cioè nella notevole difficoltà e lentezza dei movimenti di flessione ed estensione degli arti nei segmenti prossimali e nella quasi completa incapacità ai movimenti attivi nei segmenti distali. La difficoltà e la lentezza dei movimenti prevalgono dal lato sinistro. Però nell'insieme i movimenti che il p. riesce a compiere sono sensibilmente meno stentati di prima. Non è in grado di sollevare e mantenere in tale posizione gli arti sul piano del letto. La stazione eretta e la deambulazione sono possibili soltanto se il paziente viene sorretto per le ascelle: però egli accenna a compiere passi brevi e lenti ad arti meno flessi che in passato.

Riflessi: degli addominali accennati appena i superiori, assenti i medii e gli inferiori da entrambi i lati; r. cremasterico presente ma non spiccato a D., assente a S.; rotulei pronti e vivaci d'ambo i lati; non clono della rotula; achilleo a S. provocabile quando la contrattura cede per un poco, a D. non provocabile; clono del piede presente a S., assente a D.; Babinski presente e nettissimo d'ambo i lati; Oppenheim appena accennato bilateralmente; a S. assenti lo Schaeffer e il Gordon, presente il Rossolimo; a destra presente, ma tardo lo Schaeffer, assenti gli altri due. Riflessi di difesa presenti da entrambi i lati, ma più spiccati a sinistra.

L'esame della sensibilità tattile e dolorifica conferma un notevole grado d'ipoestesia delle estremità degli arti inferiori fino all'altezza di una linea che passa poco al di sopra dell'ombelicale trasversa; l'ipoestesia è però sensibilmente meno spiccata che negli esami precedenti; persiste la differenza fra i due lati nel senso che l'ipoestesia è più accentuata a D. che a S., specialmente a carico degli arti e nella zona di distribuzione delle ultime radici sacrali. Al di sopra del territorio ipoestesico, a destra, si rileva una striscia d'iperestesia.

Per quanto riguarda la sensibilità termica, si nota evidente ipoestesia a sinistra, più evidente a destra ove la sensibilità è spesso invertita (fino all'altezza sopra ricordata).

Senso di posizione segmentaria notevolmente ridotto e quasi abolito da entrambi i lati, tanto per i segmenti prossimali quanto e soprattutto per i distali.

La minzione si compie frazionatamente; rispetto al periodo passato il p. dice di avvertirne meglio lo stimolo e di contenere più facilmente il desiderio di mingere.

Il decubito sopra descritto è completamente cicatrizzato.

La *R. W.* nel sangue, nuovamente eseguita, dà ancora risultato negativo.

Puntura lombare (in posizione seduta): Pressione al Claude 32 cm.; Nonne-Apelt negativa; Pandy negativa; R. del mastice (Emmanuel): curva normale; citodiagnosi: numerosi linfociti.

Considerazioni.

Non è necessario spender molte parole per dimostrare che il complesso neuropatologico dimostrato dall'infermo al suo primo ingresso nel reparto da me diretto si riassume in una sindrome di paraplegia spastica, prevalente nell'arto inferiore sinistro, ed associata a disturbi obbiettivi della sensibilità, analoga a quella che suol seguire ad una compressione del midollo spinale nel suo tratto dorsale. In questo caso si poteva stabilire con precisione che il livello superiore della compressione doveva corrispondere presso a poco all'altezza del 9° segmento del midollo dorsale. L'elemento anamnestico del trauma subìto dall'infermo ben 37 anni prima, e consistente in una ferita da arma da punta e taglio della spina dorsale, con permanenza del frammento infisso, suggeriva subito dal punto di vista diagnostico la fondata ragione di stabilire un rapporto causale fra il trauma e la sindrome da noi constatata. Tale rapporto risultava evidente dalla considerazione che il disturbo obbiettivo della sensibilità corrispondeva nel suo limite superiore, tenuto conto del dislivello esistente fra l'altezza delle vertebre e quella dei segmenti midollari numericamente corrispondenti, più o meno esattamente alla zona cutanea la

cui innervazione sensitiva radicolare è in rapporto coi segmenti midollari situati presso a poco all'altezza del corpo estraneo (VI-VII v. dorsale).

Questa perfetta corrispondenza veniva stabilita dagli esami radiografici, coi quali (vedi figure) si mise nettamente in evidenza l'arresto del lipiodol non che il corpo estraneo (lama di coltello) al livello sopra accennato. Ma potevamo spiegare la sindrome come conseguenza diretta del trauma o dovevamo piuttosto ritenerla quale una complicazione tardiva? Evidentemente, per quanto era desumibile dall'anamnesi, gli effetti immediati e diretti del trauma si manifestarono in forma di una paralisi dell'arto inferiore sinistro, associata ad intensi dolori, che dal fianco dello stesso lato si irradiavano lungo l'arto corrispondente: la paralisi declinò gradatamente per scomparire del tutto dopo 7 mesi. È presumibile ch'essa fosse in quel tempo la conseguenza di una parziale lesione emilaterale omonima del midollo spinale, e che i dolori o fossero l'effetto dell'irritazione radicolare massimamente espressa dal lato sinistro per la presenza del corpo estraneo e per gli effetti stessi del trauma (versamento ematico ecc.), o che rappresentassero quel tipo di parestesia dolorosa che talvolta avvertono nelle regioni sottostanti rispetto alla zona innervata dal segmento leso i pazienti colpiti da parziale lesione trasversa del midollo spinale.

Si realizzò in primo tempo la sindrome di Brown-Séquard? Per quest'ultima ci manca il dato anamnestico dell'ipoestesia più o meno marcata dal lato opposto a quello del disturbo motorio, ma non per questo possiamo escluderla, essendo trascorso troppo tempo dal trauma così da annebbiare possibilmente il ricordo del paziente rispetto all'eventuale deficit della sensibilità. D'altra parte, mentre è noto che l'emiparaplegia è molto spesso di natura traumatica e consegue per lo più a ferita del midollo (Dejerine), e che è particolarmente nelle sezioni midollari traumatiche che si può osservare talvolta con nettezza sperimentale il complesso della sindrome di Brown-Séquard sintomatica dell'emisezione del midollo spinale (P. Marie e A. Léri), nel caso nostro non è facile discriminare l'entità della lesione midollare rispetto al grado della compressione esercitata sia dal corpo estraneo sia dalla inevitabile reazione dei tessuti intorno ad esso.

G. Guillain e R. Garcin, studiando minuziosamente 2 casi di lesione del midollo dorsale per colpo di coltello, hanno recentemente affermato che la sindrome di Brown-Séquard spesso osservata ha un'evoluzione spontanea relativamente benigna dal punto di vista funzionale, fatta eccezione dei disturbi genitali. Nei 2 casi riferiti la lama di coltello, spezzata nel corso dell'aggressione, è restata inclusa e ignorata nella colonna vertebrale, senza che alcun sintomo funzionale permettesse di ritrovare il frammento. La lama restò inclusa e ignorata per degli anni in questi due casi. Però questa sorprendente tolleranza, secondo gli autori, non è che apparente, perchè esistono in queste forme cliniche della sindrome di Brown-Séquard traumatica delle poussées evolutive d'aggravamento provocate da fenomeni flussionarii intorno al corpo estraneo. In questi casi ove l'ablazione chirurgica di esso fu praticata tardivamente, l'intervento si limitò ad una semplice estrazione senza uscita del liquido cefalo-rachidiano, per il fatto dell'incapsulamento meningeo realizzato lentamente intorno al frammento metallico.

Siamo d'avviso che il favorevole decorso di tali casi sia in rapporto soprattutto con la relativa incompletezza della lesione midollare, così da dar luogo ai facili compensi funzionali da parte delle porzioni di midollo sfuggite al trauma: l'ideale emisezione del midollo non riteniamo sia facilmente realizzabile e, se lo è, non crediamo dia luogo ad una sindrome emiparaplegica capace di dileguarsi quasi del tutto. Concludo perciò col ritenere più verosimile che l'emiparaplegia conseguita al trauma nel caso da me riferito fosse dovuta parzialmente alla lesione spinale e in gran parte agli effetti che il trauma stesso ha determinato nei tessuti perimidollari.

Ma il lato più interessante di questo caso è costituito dal periodo di tempo straordinariamente lungo durante il quale l'infermo, riacquistata la completa motilità dell'arto, non solo ha potuto attendere alle normali occupazioni del suo mestiere, ma ha perfino disimpegnato regolarmente il suo servizio militare all'età di 20 anni, ed un'altra volta, per un certo periodo di tempo, all'età di 39 anni, in occasione del richiamo sotto le armi.

Per ben 34 anni l'infermo non ha risentito apprezzabile deficit motorio nell'arto inf. sinistro, salvo una certa esauribilità e un senso di pesantezza nell'arto stesso per effetto delle lunghe marce negli ultimi 11 anni; una più evidente paresi si è manifestata nei successivi 2 anni e finalmente, cioè a distanza di 36 anni dal trauma, si è avuta l'insorgenza della sindrome paraplegica che, con una sensibile maggiore intensità dal lato sinistro, e con qualche oscillazione rispetto al grado dello spasmo e della paralisi, ha raggiunto entro il 1930 lo stadio da noi constatato e riferito nel primo esame neurologico.

È evidente che questa sindrome doveva logicamente esser messa in rapporto con l'antico trauma, non soltanto per le ragioni di quella semplificazione diagnostica, alla quale ripugna ogni ipotesi che presupponga concomitanza o successione di processi morbosi di diversa natura e per la quale, non ostante il lunghissimo periodo di completo silenzio dei sintomi, si era portati ad ammettere un rapporto di successione fra il complesso neurologico presentato immediatamente dopo il trauma e quello offerto al nostro esame, ma anche perchè il disturbo obbiettivo della sensibilità raggiungeva in alto proprio il livello corrispondente al segmento spinale direttamente interessato dal corpo estraneo.

Ma il rapporto fra trauma e manifestazioni morbose che si doveva ritenere diretto all'epoca del trauma stesso, non doveva ritenersi che indiretto rispetto alla tardiva complicazione.

Il corpo estraneo, il cui livello fu dapprima definito clinicamente e in seguito confermato radiologicamente, se aveva potuto spiegare l'emiparaplegia sinistra per essere penetrato dal lato sinistro del rachide, non poteva all'epoca del nostro esame spiegare l'estendersi anche a destra del disturbo motorio con tutto l'abituale corteo dei sintomi propri della paraplegia spastica e la bilaterale ipoestesia. Avevamo perciò ragione di ritenere che doveva essersi svolto un nuovo processo che, pur avendo connessione genetica col trauma, non ne fosse però la diretta espressione. Dato che la sindrome, così come si presentava, ricordava più o meno quella conseguente alle com-

pressioni midollari, formulammo subito l'ipotesi che all'intorno del corpo estraneo si fosse andato svolgendo molto tardivamente un processo reattivo, di natura infiammatoria e produttiva nel senso lato della parola, a spese dei tessuti meningei, con eventuale costituzione di una specie di sacca incapsulante, che esercitava la compressione sul midollo, realizzando così la sintomatologia che può provocare una qualsiasi neoformazione extramidollare all'altezza corrispondente. La bilateralità dei sintomi si spiegava col diffondersi del processo infiammatorio meningeo a tutta la periferia del midollo; si poteva inoltre ritenere che il processo stesso si fosse probabilmente esteso in basso fino forse ai primi segmenti del m. lombare, specialmente dal lato sinistro, aggiungiamo ora, tenuto conto che da questo lato si è constatata la permanente assenza del riflesso cremasterico.

Naturalmente con questa ipotesi non si escludeva che l'alterazione meningea, sia dal punto di vista meccanico per l'ispessimento del tessuto, sia da quello della flogosi reattiva, avesse potuto eventualmente determinare anche parziali alterazioni secondarie a carico del midollo stesso, così da determinare un processo a tipo meningo-mielitico. Se è vero, come affermano Dejerine e Thomas, che nell'etiologia della mielite talvolta non si trova alcun altro fattore etiologico all'infuori di un traumatismo, *a fortiori* possiamo ritenere che la penetrazione del corpo estraneo nel caso nostro abbia forse servito da punto di richiamo alla evoluzione di un processo infiammatorio, che non è da escludere del tutto fosse anche di natura microbica. Tale natura non riteniamo però necessaria, per spiegare la genesi delle alterazioni.

Per amor di brevità non credo opportuno discutere oggi le altre ipotesi diagnostiche che potevano formularsi prima del reperto radiologico ed operatorio, ipotesi che discutemmo ed escludemmo in anticipo, se non in modo assoluto, almeno in via di massima probabilità, sulla base di molteplici argomentazioni: tumori extramidollari, m. di Pott, meningite spinale cistica (Spiller, Horsley), la così detta « aracnoidite spinale circoscritta », la sclerosi a placche, la meningo-mielite sifilitica, ecc. Per quest'ultima mi basti ricordare la ripetuta negatività della R. W. tanto nel sangue quanto nel liquor. La discussione diventerebbe superflua ora che abbiamo la certezza di quanto la nostra diagnosi trovasse perfetta conferma nel reperto operatorio. Che le meningi fossero particolarmente compromesse veniva anche dimostrato dalle varie reazioni e ricerche eseguite sul liquor, che dimostravano in modo indubbio il tipo meningitico (Nonne-Apelt, Pandy, Takata-Ara, ecc.). Che l'alterazione meningea avesse portato ai maggiori effetti d'ispessimento e di formazioni aderenziali all'intorno del corpo estraneo, fu dimostrato nettamente dagli esami radiologici eseguiti dopo l'iniezione sottooccipitale di lipiodol, in quanto le radiografie ripetutamente eseguite ne misero in evidenza un quasi completo arresto presso a poco all'altezza del corpo estraneo.

Il fatto che l'ipoestesia per le varie forme di sensibilità nel primo esame risultò più spiccata a sinistra, cioè dal lato stesso del maggiore disturbo motorio, contradiceva un poco al principio secondo il quale la massima compressione a carico della metà sinistra del midollo avrebbe dovuto dare più netta ipoestesia dal lato opposto, ma questa considerazione perdeva il suo valore di fronte al concetto di una flogosi meningea o meningo-mielitica che

per la sua irregolare distribuzione poteva in certo modo deformare la fisionomia clinica propria delle sindromi da compressione prevalentemente emilaterale. D'altra parte nel periodo postoperatorio e fino a tutt'oggi tale contradizione non si è più rilevata, perchè l'ipoestesia si è dimostrata sempre in leggero predominio dal lato opposto a quello in cui più spiccati erano i disturbi della motilità, così da far pensare che l'ablazione del corpo estraneo abbia in certo modo ristabilito il tipo classico delle lesioni predominanti da un lato, forse perchè il frammento metallico era disposto in modo tale da esercitare un'azione a distanza più notevole sul fascio sensitivo controlaterale.

L'atto operativo, brillantemente eseguito dal prof. Egidi, sulla guida degli esami clinici e radiologici, in seguito ai quali si potè con relativa esattezza stabilire il livello del corpo estraneo (VI-VII v. dorsale), non soltanto ne ha confermato la presenza, ma ha anche permesso di rilevare l'esistenza di una specie di cavità a contenuto semiliquido, in parte extra- in parte intradurale, da cui non fuoriuscì liquido cefalo-rachidiano durante l'estrazione del frammento metallico; ciò significa che a quel livello le meningi si erano quasi completamente saldate, come del resto aveva dimostrato negli esami radiologici l'arresto del lipiodol.

L'asportazione del corpo estraneo è stata seguita, attraverso lievi parziali oscillazioni circa l'intensità dei sintomi, da una sensibile attenuazione del complesso sintomatologico, almeno fino a tutt'oggi, ma la sindrome della paraplegia spastica conserva tuttora il suo tipo clinico. Ciò dimostra ancor meglio che il quadro morboso si era svolto non come diretta conseguenza della penetrazione del frammento metallico, ma, in analogia con quanto avevamo clinicamente ammesso, sulla base e per effetto del processo infiammatorio meningeo col massimo d'intensità al livello corrispondente. Potrà tale processo attenuarsi ulteriormente? Ciò farebbe sperare la constatazione, nei recenti esami del liquor, della quasi completa scomparsa delle reazioni a tipo meningitico, ma su questo punto non possiamo anticipare un giudizio sicuro.

Quel che soprattutto meritava di esser segnalato in questo caso è il periodo di tempo straordinariamente lungo decorso fra l'epoca del trauma e l'insorgenza della sindrome paraplegica, intervallo di ben 36 anni, di cui i primi 23 trascorsero nelle condizioni di una presso che completa integrità funzionale.

Se da una parte questo caso rappresenta un avvenimento morboso singolare di fronte alle forme cliniche più abituali che conseguono ai traumi del midollo spinale, dall'altra siamo d'avviso sia di sommo interesse anche *dal punto di vista medico-legale.* Chi avesse formulato un giudizio di definitiva guarigione clinica nell'epoca che seguì a breve distanza dal trauma, avrebbe potuto eventualmente fornire al magistrato un erroneo criterio generico di riferimento per quanto concerne la valutazione giuridica della responsabilità penale a carico di chi cagionò il danno fisico, rispetto agli effetti della lesione. Il caso ci ammaestra perciò sulla opportunità di valutare clinicamente non soltanto le conseguenze immediate di un trauma spinale con permanenza del corpo estraneo nel canale vertebrale, ma anche l'eventualità dell'insorgenza assai tardiva di una sindrome neurologica che con il

trauma ha un certo rapporto genetico, pur non essendone la diretta conseguenza morbosa, e che presuppone l'intervento di un fattore secondario, nel caso nostro rappresentato da un processo meningeo o meningo-mielitico a tipo produttivo intorno e nelle adiacenze del corpo estraneo, insorto e svoltosi dopo un lunghissimo intervallo di apparente definitiva guarigione.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce un caso nel quale, a distanza di 36 anni da un trauma consistente in una ferita da arma da punta e taglio della spina dorsale con permanenza del frammento infisso e immediatamente seguito da un'emiparaplegia omolaterale rispetto alla lesione, scomparsa in pochi mesi, si è sviluppata una sindrome di paraplegia spastica associata a disturbi della sensibilità, come nelle gravi compressioni del midollo dorsale, sindrome non più in rapporto diretto con la presenza del corpo estraneo, ma con un tardivo processo reattivo, infiammatorio e produttivo nel senso lato della parola, a tipo meningo-mielitico, avente col trauma un indiretto collegamento patogenetico;

lo studio clinico e radiologico ha permesso di localizzare esattamente fra la VI e VII v. dorsale la sede del corpo estraneo, che è stato chirurgicamente asportato, previa apertura dello speco vertebrale;

l'ablazione del corpo estraneo, pur essendo seguita da una sensibile attenuazione di alcuni dei sintomi non che dalla quasi completa scomparsa delle reazioni a tipo meningitico constatate nel liquor, non ha condotto alla soppressione della sindrome neurologica, ancora ad un anno e mezzo dall'atto operativo, certamente a causa di lesioni midollari secondarie oramai definitive e non più suscettibili di « restitutio ad integrum »;

questo caso non interessa soltanto dal punto di vista clinico per il periodo di tempo straordinariamente lungo di completo o presso che completo benessere seguito all'epoca delle conseguenze dirette del trauma, ma anche e soprattutto dal punto di vista medico-legale, per quanto riguarda i criteri di valutazione giuridica del grado di responsabilità penale rispetto agli effetti clinici delle lesioni spinali criminosamente prodotte.

Roma, 5 giugno 1932.

BIBLIOGRAFIA

DEJERINE. *Sémiologie des affections du système nerveux.* Masson et C.ie, éditeurs, Paris, 1914.

DEJERINE et THOMAS. *Maladies de la moelle épinière.* Traité de Méd. et de Thérap. GILBERT-THOINOT, vol. XXXIV.

FUMAROLA. *Diagnostica delle malattie del sistema nervoso.* Parte speciale, II, Pozzi, Roma, 1926.

GUILLAIN et GARCIN. *La syndrome de Brown-Séquard d'origine traumatique.* Annales de Médecine, tome XXIX, n. 4, 1931.

MARIE et LÉRI. *Paraplégie.* Traité de Méd. et de Thérap. GILBERT-THOINOT, vol. XXXI (*Sémiologie nerveuse*).

OPPENHEIM. *Trattato delle malattie del sistema nervoso,* vol. I.

IV.

OSPEDALE CIVILE D'IMOLA.

Contributo clinico alla conoscenza e terapia di alcune frequenti affezioni secondarie a focolai tonsillari.

Dott. Prof. SILVIO CORINALDESI, direttore e medico primario

Nel grande apparato linfatico del canale alimentare organi importanti sono senza dubbio le tonsille di cui distinguiamo: 1) la *faringea* situata nella volta del faringe; 2) le *palatine* situate da ciascun lato fra i due archi palatini; 3) la *linguale* che si trova alla base della lingua e precisamente sopra e di fronte all'epiglottide; 4) la *tubarica* posta all'imboccatura della tromba di Eustachio. Questi organi insieme ai noduli linfatici diffusi specialmente nella parte posteriore del faringe e che vengono quasi ad unire le varie tonsille fra loro costituiscono il cosidetto *anello linfatico di Waldeyer*.

È bene ricordare che « i linfatici delle tonsille sono tutti efferenti, non possedendo esse linfatici afferenti e che la direzione della corrente linfatica delle tonsille è di regola dalle cripte e dai follicoli ai linfatici delle trabecole connettivali e da queste alla capsula per raggiungere infine i gangli linfatici cervicali profondi del collo ».

La funzione fisiologica delle tonsille non è ancora chiaramente nota nonostante le molte ricerche sperimentali fatte e le tante teorie emesse.

La teoria più vecchia è quella del Kölliker che ritiene le tonsille un organo digestivo cioè esse dovrebbero produrre un secreto per la digestione dell'amido.

Altri AA. videro nelle tonsille un organo ematopoietico basandosi sul fatto che in esse si riscontra una ricca produzione di linfociti che per gran parte penetrano in circolo inglobando con la fagocitosi i germi che tentano di penetrare nell'organismo.

Altra teoria è quella emuntoria: le tonsille sarebbero un organo di eliminazione di sostanze o di germi dannosi penetrati da qualche parte dell'organismo.

Altri AA. sostengono un concetto contrario cioè quello che fa delle tonsille il punto di ingresso di certe malattie infettive ed altri AA. infine hanno fatto lunghe, ma inconcludenti ricerche per definire una secrezione interna delle tonsille.

Il Rizzatti recentemente (*Valsalva*, maggio 1931) ha emesso una propria teoria che egli denomina del *contatto tossinico* col mondo esterno a scopo di autovaccinazione. Il *contatto tossinico* significa che tanto le tonsille quanto le vegetazioni adenoidi, cioè l'anello linfatico del Waldeyer per la loro posizione all'incrocio tra la via aerea e la digerente vengono continuamente a contatto col mondo esterno rappresentato dai cibi e dall'aria carichi di microrganismi.

La costituzione delle tonsille a cripte e a follicoli facilita la fissazione in esse dei corpi estranei, dei microrganismi e delle loro tossine, le quali attraverso i vasi efferenti penetrano per le vie linfatiche nell'organismo, causando le reazioni necessarie per l'immunizzazione, la produzione cioè delle antitossine.

Come si vede il problema della funzione tonsillare è tuttora aperto; ad ogni modo la maggior parte degli studiosi ritiene che le tonsille, al pari di tutto il complesso del tessuto linfo-epiteliale, costituiscono il fattore principale per l'immunizzazione occulta dell'organismo contro germi infettivi penetranti attraverso gli organi respiratori e digerenti. Tale azione protettiva si eserciterebbe più energica e con la massima intensità fino all'epoca della pubertà diminuendo man mano che l'uomo invecchia e si è già immunizzato.

E pertanto senza entrare in merito alla dibattuta questione se le tonsille siano un organo utile o dannoso (a priori non si può ammettere l'assoluta inutilità di organi che la natura conserva in tutta la vita) un fatto solo risulta chiaro e indiscusso: *mantenere le tonsille in istato di integrità funzionale perfetta*, e cioè tale che l'immunizzazione legata alla sua natura linfoide ed ai poteri immunizzanti dell'organismo preservi

le tonsille da processi infiammatori od infettivi, prevenga l'organismo da una serie di forme morbose (ad essi legato) che se possono essere passeggere e suscettibili di guarigione, possono anche condurre a morte per gli organi che conseguentemente possono venire colpiti (reni, polmoni, bronchi, ecc.).

Noi sappiamo difatti che un gran numero di cocchi (strepto-stafilo-diplo-pneumococchi) e di bacilli (difterico-tubercolare-tifico-coli, ecc.) si trovano normalmente e alla superficie e nel lume delle cripte tonsillari. Tutti questi organismi vivono generalmente una vita saprofitica, essendo la tonsilla sufficientemente protetta dall'integrità della mucosa e dal suo fagocitismo fisiologico. Ma ogni qualvolta essi acquistano una grande virulenza o quando sopraggiungono certe condizioni come l'azione del freddo e dell'umidità, le inalazioni di gas o di pulviscolo irritante, le ferite e le abrasioni della mucosa della gola, ecc. che deprimono la resistenza locale; o cause come le intossicazioni, le autointossicazioni, le mestruazioni, ecc. che deprimono la resistenza generale dell'organismo, allora i germi possono invadere la tonsilla e a seconda della profondità alla quale i germi penetrano si avranno diverse eventualità.

Talora essi si arrestano alla mucosa che si congestiona e si desquama e si ha l'*angina eritematosa* o *catarrale* caratterizzata da tumefazione delle tonsille e da rossore vivo della mucosa delle amigdale, faringe e pilastri. Altre volte il rossore si fa più vivo, le tonsille più tumefatte, le cripte dilatate si riempiono di ammassi caseosi giallastri. Si ha allora la cosidetta *angina lacunare* caratterizzata da punti bianco-grigiastri disseminati alla superficie delle tonsille.

Talora i germi oltrepassando la mucosa, vanno a localizzarsi nel parenchima ove provocano la formazione di un essudato fibrinoso che imprigiona germi e numerosi leucociti (*angina pseudo membranosa*). Approfondendosi ancora i germi determinano secondo i casi, delle angine ulcerose tipo angina di Vincent o delle angine necrotiche caretterizzate dalla presenza di un tessuto necrotico che ha l'aspetto di tanti punti bianco-grigiastri, aderenti tenacemente al tessuto dal quale emana talora un forte cattivo odore. Od infine i germi arrivano ai follicoli che fanno suppurare: *angina flemmonosa.*

Non dobbiamo però credere che l'angina costituisca sempre un processo acuto che si evolve in pochi giorni. Vi sono, secondo Lenaz « varie specie di tonsille o piuttosto varie specie di costituzioni, che hanno fra gli altri esponenti una maggiore o minore resistenza degli organi deputati alla difesa dell'organismo, fra i quali le tonsille occupano uno dei posti più importanti ».

Mentre in alcuni individui le T. resistono tenacemente all'attacco e, sia pure attraverso una reazione infiammatoria forte, riescono ad annientare i germi in esse penetrati, in altri casi le T sono meno resistenti e i germi invasori che vi si propagano danno origine ad uno stato infiammatorio meno acuto che nel primo caso, ma forse più grave agli effetti, perchè durante questa lotta i germi possono invadere il circolo sanguigno e dare localizzazioni secondarie.

Talora queste forme di tonsillite passano allo stato cronico.

Vi è poi una terza categoria di T. con resistenza debolissima: i germi vi si infiltrano causando reazioni scarse ed insufficienti per la difesa Si formano spesso piccoli focolai purulenti nascosti nella profondità delle cripte o nell'interno del parenchima, i quali facilmente danno origine a focolai via via nuovi, in modo che il processo non si chiude più (Lenaz).

Sono queste le tonsilliti veramente pericolose, perchè spesso il malato non sa neppure di essere portatore di una tale affezione, e anche all'es. obbiettivo, mentre talora si osservano le T. ipertrofiche, arrossate, a superficie scabra, con zaffi muco-purulenti evidenti, a volte si riscontrano T. semplicemente iperemiche; talora esse sono tanto riparate dietro le arcate palatine che solo una compressione dell'arco palatino dall'interno e della faringe dall'esterno può metterle in evidenza. Paiono normali ma basta una modica pressione perchè si faccia evidente qualche zaffo purulento prima ben nascosto nella compagine parenchimatosa; a volte manca anche questo e soltanto dopo l'asportazione si può scorgere nell'interno del tessuto tonsillare qualche piccola raccolta purulenta. È proprio in tali condizioni, quando la ritenzione è quasi completa, l'affezione latente e le T apparentemente innocue, che vengono causati i più gravi danni.

L'esperienza ormai insegna che mentre le più gravi affezioni della gola possono accompagnarsi a leggerissime o a nessuna alterazione in altri organi, talora delle affezioni tonsillari apparentemente innocenti, possono accompagnarsi a gravi conseguenze.

E d'altra parte senza esagerazione si può dire che raramente si trovino individui con T. assolutamente normali, data la grande frequenza delle tonsilliti acute nell'infanzia. Anche guarite clinicamente, il processo infiammatorio lascia traccia di sè con piccole modificazioni nelle cripte o nella mucosa o nei follicoli o nel tessuto cellulare. E tali processi infiammatori generalmente ripetuti sono la base patogenetica della tonsillite cronica, benchè talora essa può esistere, secondo qualche A. senza essere causata da una infezione acuta.

Le tonsilliti croniche possono presentarsi sotto due forme principali:

1) l'iperplasia semplice caratterizzata dalla grandezza dell'organo ove i follicoli sono generalmente numerosi e sviluppati e la tonsilla è di consistenza molle e tale tipo è frequente nei bambini;

2) la seconda forma si trova nelle T. che generalmente non sembrano essere grandi e che non si vedono al di là dei pilastri e sono incastonate, nascoste nel velopendolo, hanno spesso ritenzione di pus nelle cripte o nelle tasche peritonsillari, hanno avuto infiammazioni ripetute e il loro tessuto è alterato per l'aumento di tessuto fibroso, durezza dei vasi e degenerazione dei follicoli e spesso hanno sotto la mucosa o più sovente vicino alla capsula dei piccoli ascessi settici o no.

Le manifestazioni locali delle tonsilliti croniche possono essere *subbiettive* ed *obbiettive*. I sintomi subbiettivi possono mancare completamente, o se esistono, variare enormemente di intensità. Si hanno p. es. dolori di gola spontanei continui od intermittenti. Caratteristica di questi dolori è l'irradiazione, quasi sempre verso le orecchie all'atto della deglutizione. Altro sintomo è il cattivo gusto in bocca ed il fetore dell'alito, specialmente al mattino allo svegliarsi. Per quel che riguarda i sintomi obbiettivi è da notarsi che la grossezza delle amigdale non ha importanza per il clinico: una amigdala grossa può essere integra, mentre una piccola può essere malata. Certo si è che negli adulti la grossezza delle T. è segno quasi sicuro del loro stato patologico, non avendo esse subito la normale involuzione fisiologica che dovrebbe essere completa al 25° anno. Si è infatti visto tagliando codeste tonsille che esse contengono generalmente nel loro interno un focolaio suppurativo che non si era fatto strada all'esterno.

I sintomi obbiettivi su cui si può basare la diagnosi di tonsillite cronica sono l'edema, la congestione, l'arrossamento del pilastro anteriore. Non sempre le cripte sono piene di pus; in alcuni casi è necessario ricorrere a manovre di spremitura per metterlo in evidenza; queste manovre possono provocare manifestazioni febbrili per il materiale settico che si fa penetrare nei vasi linfatici numerosi della regione.

Quanto alle manifestazioni *cliniche* si può dire che non vi è malattia che non sia stata messa in relazione patogenetica con una infezione primaria dell'apparato linfatico faringeo. Dalle T. infatti l'infezione si può portare in alto fino a raggiungere le fosse nasali e i seni, in fuori verso l'orecchio medio, in basso verso la laringe, in avanti verso la bocca.

Ma oltre che per le complicazioni locali o viciniori, le T. hanno acquistato una grande importanza come punto di partenza di numerose infezioni a distanza (*infezioni focali*). Come è noto, sono queste delle forme di setticopiemie acute o croniche che traggono origine da alcuni tessuti organici, i quali fungono da porta di ingresso e da deposito di germi (tonsille, denti, cavità nasale, ecc.): setticemia sempre riaccesa e rinnovata per la continua immissione in circolo dei germi o delle loro tossine a punto di partenza di detti focolai. A volte il focolaio, punto di origine della sepsi a ripetizione, rimane nascosto, cosicchè solo i sintomi dell'infezione risaltano, dando luogo alle cosidette *infezioni criptogenetiche*.

Fra tutti gli organi che maggiormente sono incolpati di essere focolai infettivi, le T appaiono le più incriminate, dando luogo a varie sindromi da infezione focale, di cui le più frequenti e le più note sono: i reumatismi, l'endocardite lenta, gli ascessi gangrenosi del polmone, le nefriti, le febbricole, ecc.

Il meccanismo con cui si compie l'azione a distanza dei germi annidati in focolai primari, è molto discusso. Si tratta di una vera metastasi bacterica? Si tratta di tossine? Una risposta precisa non si può ancora dare. In alcuni casi lo sviluppo della malattia secondaria è chiaramente dovuto a una vera metastasi bacterica, con un trasporto embolico di germi (così per esempio nell'endocardite, nella appendicite, in alcune nefriti): in altri casi è più facile pensare invece ad una azione dovuta alle tossine secrete

dai bacteri ed assorbite a livello delle T determinando un processo settico generalizzato od una settico-pioemia: così si spiegano le febbricole, le localizzazioni articolari, renali, intestinali, cardiache.

Come una tonsillite sostenuta dalla stessa flora batterica, possa dare ora localizzazioni renali, articolari, cardiache ora fatti di vera o pseudosetticemia, è un fatto che in parte sfugge all'indagine più accurata. Bisogna certo per spiegarci tali varie e multiformi conseguenze, invocare fenomeni locali e generali legati al tipo del germe predominante, alla minore o maggiore virulenza di questo germe, allo stato di perfetta integrità o meno dei gangli linfatici, alle risorse individuali, alla cronicità più o meno lunga del processo tonsillare od (Frugoni) a possibili speciali tropismi bacterici come se i germi vi fossero capaci per così dire, di sistematicamente specializzarsi nell'agire su determinati organi e tessuti.

Recenti ricerche bacteriologiche di Rubaltelli avrebbero peraltro dimostrato che il tipo di germe predominante nelle tonsilliti croniche dei portatori di febbricole è lo stafilococco. Questo tipo di germe normalmente assai meno virulento dello streptococco, da altri ritenuto predominante nelle tonsilliti con complicazioni renali, cardiache e reumatiche, ci darebbe ragione dello stato attenuato di sepsi la cui manifestazione clinica è la febbricola.

Lo streptococco invece di tutti i saprofiti capaci di acquistare potere patogeno e di esaltare la loro virulenza è il più temibile: esso mediante passaggio attraverso l'organismo o mediante associazioni microbiche, può elevarsi ad un grado di virulenza altissimo.

Per queste ragioni e per molte altre non tutte controllabili, una stessa tonsillite lacunare cronica può dare maggiori o minori conseguenze a seconda del germe predominante da cui è sostenuta. Se è lo streptococco più facilmente sarà glomerulo-nefrite, reumatismo articolare, localizzazioni cardiache; se è lo stafilococco, la febbricola.

Le più frequenti affezioni secondarie a focolai tonsillari da noi osservate e alla cui conoscenza e terapia desideriamo portare un modesto contributo, riguardano principalmente le *febbricole*, le *artropatie* e le *nefropatie*.

Febbricola. — Come già abbiamo accennato la *febbricola* sarebbe pertanto espressione di uno stato attenuato di sepsi o meglio di un fatto infettivo con reazione generale dovuta alla lenta penetrazione in circolo di bacteri o più facilmente di materiale settico derivato dalle tonsille. L'emocoltura quasi sempre negativa — nei portatori di febbricola — convaliderebbe l'opinione che si tratti piuttosto di una tossiemia che non di una vera e propria sepsi.

Occupandoci di essa da vari anni, abbiamo rilevato spessissimo in certi casi oscuri di febbricola, affezioni tonsillari croniche che è necessario ben conoscere e svelare dal medico pratico perchè la febbre come il dolore è un sintomo assai comune, e che induce il paz. spesso a consultare il medico, ma al tempo stesso è di significato diagnostico assai vario e da sola non ci dà alcun indizio per la diagnosi.

Un tempo non vi era febbricola a lungo decorso che non venisse sospettata di natura tubercolare o intestinale. Le moderne ricerche cliniche e di laboratorio (raggi, ecc.) hanno però fatto largamente giustizia di queste errate e pericolose supposizioni. È ben vero che qualche volta la tubercolosi ancora prima di rivelarsi con segni semiologici e radiologici dimostrabili produce questo tipo di febbricola, però le statistiche dimostrano chiaramente come nell'etiologia delle febbri criptogenetiche, la tubercolosi sia assai meno frequente di quanto comunemente si creda.

Quando un infermo si presenta a noi per dirci che da qualche tempo ha una febbretta di 5-6 decimi e l'esplorazione generale non rivela nulla o quasi, il medico deve pensare seriamente che questa febbricola può essere l'inizio di una tubercolosi che un giorno si manifesterà, ma può essere anche semplicemente dovuta ad una cripta tonsillare piena di cocchi. Si vorrà dunque per questo sintoma condannare l'infermo, che per lo più è un giovane, alla segregazione sanatoriale per il solo sospetto?

Se i fatti vengono ben valutati ed apprezzati, esistono realmente elementi di giudizio differenziabili che possono senz'altro farci rivolgere l'attenzione al cavo orale.

Se ben si cerca nell'anamnesi di questi pazienti, si riuscirà ad aver notizie di angine ricorrenti o almeno di frequente senso di nodo, di irritazione, di corpo estraneo in gola. Sarà frequente in questi soggetti l'esacerbarsi della temperatura nei bruschi cambiamenti atmosferici, staranno peggio nelle stagioni umide che in quelle calde, all'opposto di quanto di solito accade nei portatori di febbricola per altre cause. In generale la febbricola o fu svelata da una angina o ha seguìto ad essa; non oltrepassa i 38°, non è a tipo continuo, più spesso è remittente con esacerbazioni vespertine talora invece mattutine.

È quindi opportuno che ogni medico dopo avere eseguito con esito negativo ricerche su tutti gli altri organi, davanti ad un malato di febbricola si preoccupi di eseguire o di fare eseguire un'accurato esame della gola; esame che non deve limitarsi alla semplice ispezione, ma che deve essere completato dalla spremitura delle T e se si trova che realmente esiste una flogosi tonsillare e specialmente una tonsillite lacunare cronica, non gli resta che una via sola: l'intervento chirurgico inquantochè le cure mediche (gargarismi, pennellature, lavaggi, ecc.) nelle tonsilliti croniche non giovano alla distruzione locale dei germi, nè all'allontanamento dei prodotti tossici raccolti nelle cripte o sull'epitelio tonsillare e sono quindi senza alcuna efficacia.

Recentemente da vari AA. stranieri e specialmente dal Perussia in Italia fu tentata la radio-terapia e sembra con ottimi risultati nelle tonsilliti acute ed anche con successo nelle forme croniche che si accompagnano a lesioni renali o cardiache o polireumatiche. Il Perussia anzi in base ai suoi risultati ritiene che la Roentgenterapia possa in gran parte sostituire la cura chirurgica in numerose forme croniche di tonsillite senza recare importanti disturbi. In attesa però che tali risultati vengano confermati da ulteriori esperienze, noi attualmente non abbiamo che un solo mezzo curativo e questo come abbiamo detto è l'intervento chirurgico. L'asportazione delle tonsille deve essere eseguita nel modo più radicale possibile: tonsillectomia totale o enucleazione delle tonsille. Se l'intervento non è completo, molto spesso non si raggiunge lo scopo perchè bastano piccoli resti tonsillari a mantenere lo stato di sepsi o di bacteriemia oppure a dar luogo a riproduzioni del tessuto tonsillare specie se l'intervento viene eseguito nella prima infanzia. Talora si ha la cessazione della febbricola subito dopo l'intervento, ma spesso in un primo tempo si ha una recrudescenza della temperatura dovuta in parte al trauma, in parte a veri e propri fatti di tossiemia e setticemia per il riassor-

bimento dei prodotti tossici o il passaggio diretto di germi per via ematica; in un secondo tempo la scomparsa lenta, ma costante della temperatura.

Dalla nostra casistica personale riportiamo brevemente alcuni dei più dimostrativi dei vari casi osservati in questi ultimi anni in cui ci siamo occupati con diligenza di affezioni successive a focolai tonsillari.

Caso I. — S. A., di anni 32. Nessun precedente ereditario nè personale. Ha fatto per lunghi anni servizio quale ufficiale effettivo anche in Colonia senza aver mai contratto malattie importanti, ma andando soggetto di tanto in tanto a lieve raucedine. Ritornato in Italia, in una giornata nebbiosa del dicembre 1926 con lieve mal di gola rilevò un rialzo termico (37°,6) a cui non diede molta importanza. Dopo qualche giorno, appena alzato ebbe con un colpo provocato di tosse uno sputo macchiato di sangue e da allora in poi seralmente osservò ipertermia: 37°,4-37°,6. Impressionato di tale febbricola ed ancor più dal ricordo dello sputo macchiato di sangue incominciò ad avere insonnia, inappetenza, dimagrimento e con l'idea fissa di essere affetto da malattia tubercolare. Tanto l'esame dello sputo, la Wassermann ed un esame radiologico diedero risultato negativo. Consultò vari medici i quali non seppero chiaramente pronunciarsi, ma sospettando un inizio di malattia tubercolare consigliarono cure ricostituenti e lungo soggiorno in montagna. Per circa due anni tali cure furono ripetute con miglioramento evidente delle condizioni generali (peso, ecc.) ma la febbricola di tanto in tanto faceva capolino specialmente nelle giornate autunnali ed invernali. Capitato alla nostra osservazione raccogliendo esattamente l'anamnesi e ripetuti con esito negativo tutti gli esami obiettivi e complementari sopratutto a carico dell'apparato respiratorio di cui il paz. fortemente temeva, emettemmo il dubbio di febbricola faringo-tonsillare e consigliammo l'esame della gola.

Il reperto dello specialista diceva: tonsille palatine piccole, aderenti bianco-rosee, dure, senza fuoriuscita di pus alla spremitura. Diagnosi: probabile tonsillite lacunare cronica.

Il 26 marzo 1928 fu eseguita l'enucleazione delle T alla cui sezione furono trovati vari follicoli in suppurazione. Come esito avvenne scomparsa immediata della febbricola senza alcuna riacutizzazione e riveduto il paz. nel giugno 1928 e nel novembre 1929 disse di non aver più presentato alcun rialzo termico e di godere ottima salute.

Caso II. — N. A., di anni 19. Nessun precedente ereditario, nè famigliare tranne una grande facilità ai raffreddori e alle forme acute della gola. Nel novembre 1930 ammalò di influenza, in seguito alla quale notò un costante rialzo termico pomeridiano (37°,2-37°,6) della durata di poche ore, accompagnato da fatti irritativi alla gola con senso di molestia o di lieve raucedine. Con la pressione avvertiva lieve dolore sotto l'angolo della mandibola bilateralmente specialmente a destra. Le varie ricerche cliniche, radiologiche e di laboratorio senza risultato. All'esame della gola: T palatine di notevole volume arrossate: alla spremitura fuoriuscita di pus dalle cripte.

Il 12 gennaio 1931 venne eseguita l'enucleazione totale delle T; nei tre giorni successivi all'intervento leggero rialzo termico, poi apiressia completa e costante.

Si è ripresentata in ambulatorio nel giugno e nel novembre 1931 asserendo di non aver più presentato ipertermie.

Caso III. — D. M., anni 18, di ignoti, domestica. Nessun precedente anamnestico personale di qualche importanza. Da circa sei mesi senza alcuna ragione evidente notò la persistenza di una febbricola pomeridiana: 37°,4-37°,6 della durata di poche ore con lieve cefalea. Sottoposta a visita medica fu ritenuta affetta da incipiente malattia tubercolare e fu consigliata di entrare in Ospedale ove fu ricoverata l'11 novembre 1930.

Tutti gli esami praticati compreso quello radiologico e la Wassermann senza risultato. Nega di avere avuto angine, però dice di soffrire di secchezza di gola, di catarro che l'ammalata mette in rapporto ai suoi lavori di domestica (spazzatura dei pavimenti). All'esame della gola: tonsille ipertrofiche, arrossate con larghe cripte. Il 25 novembre 1930 fu eseguita l'enucleazione delle T che si presentarono aumentate di volume, con scarse aderenze e con vari follicoli suppurati nell'interno del parenchima. Si ebbe lieve rialzo termico nei due giorni seguenti poi apiressia completa e permanente.

Riveduta più volte a distanza di mesi, asserisce di non aver più notato febbricola e di avere ripreso completamente l'attività lavorativa.

Da questi e da altri casi osservati possiamo pertanto trarre le seguenti osservazioni:

Le febbri criptogenetiche o febbricole sono molto più frequenti di quello che non si creda, da mettersi in rapporto con fatti di tossiemia generale per infezione locale delle T palatine (tonsillite cronica). Per la diagnosi di tale malattia è molto importante l'anamnesi dalla quale, se raccolta con diligenza, risulta quasi sempre che è persistita una forma anche lieve di angina.

La malattia colpisce di regola individui dai 10 ai 40 anni: sintoma frequente è una sensibilità alla pressione sotto l'angolo della mandibola.

In tutti i casi di febbri criptogenetiche è necessario seguire un'accurato esame della gola completato dalla spremitura delle T e, diagnosticata la tonsillite cronica, non esiste che un solo mezzo terapeutico: la *tonsillectomia totale*.

Artropatie. — Spesso in seguito o dopo un'angina si sviluppano delle artropatie sulla cui patogenesi l'interpretazione è varia. Secondo alcuni il germe ancora sconosciuto del r. a. penetra nell'organismo attraverso le T. per andare a fissarsi sulle diverse sierose; l'angina sarebbe dunque specifica. Secondo altri le artropatie consecutive alle angine sarebbero la conseguenza di infezioni tonsillari banali (focal infection degli Americani) non specifiche.

Ad ogni modo noi possiamo distinguere:

a) *reumatismo articolare acuto*: si presenta spesso dopo una tonsillite acuta o durante lo sviluppo o il periodo di stato di una tonsillite cronica. Il tempo che passa tra la tonsillite acuta e l'inizio dei fenomeni reumatici, varia da un giorno ad un mese. Si osserva più spesso tale relazione per il primo attacco che per gli altri; non sembra necessario che la T. sia stata già qualche volta toccata o malata da qualche tempo perchè il reumatismo si produca.

In generale però basta interrogare bene un reumatizzato per scoprire nella sua storia patologica delle frequenti tonsilliti, basta anche esaminare la sua gola per scoprire delle amigdale sospette ipertrofiche o no.

E che le tonsilliti abbiano una parte importante nella genesi del r. a. a. oltre il fatto che a lievi peggioramenti locali dei processi tonsillari possono corrispondere gravi rinnovate lesioni articolari, lo dimostrano anche i risultati ottenuti con la tonsillectomia.

b) *artrite cronica*: può seguire ad una artrite acuta settica, o ad una poliartrite reumatica, infezioni ambedue la cui origine focale è molto probabile. Può però fin dal principio presentarsi con l'andamento cronico. In qualche caso lo stato delle articolazioni peggiora nei quattro, cinque giorni che seguono l'operazione, ma due o tre settimane dopo comincia anch'essa a migliorare. Queste riacutizzazioni articolari subito dopo l'operazione vengono da talune considerate come prova che le T erano realmente il focolaio attivo dell'infezione. Spesso occorrono sei-otto mesi prima che tutti i sintomi articolari siano completamente scomparsi.

Varie statistiche di AA. specialmente americani mostrano come la ton-

sillectomia abbia portato miglioramenti veramente sorprendenti anche nel 70-80 per cento dei casi. Si capisce che non si potrà attendere da essa la *restitutio ad integrum* di un'anchilosi avanzata. Prima si opera, meglio è; però anche nei casi avanzati il dolore può diminuire o sparire pur rimanendo la deformità.

*
* *

Riportiamo brevemente alcuni dei più dimostrativi casi di artropatie osservati e curati con la tonsillectomia.

Caso I. — S. A., di 19 anni, operaia entra in Ospedale per r. a. a. con febbre a 39°,5. Risulta che nei due anni precedenti ha sofferto ripetute volte di tonsillite acuta febbrile, seguita quasi sempre da dolori reumatici alle articolazioni delle mani e delle ginocchia.

All'esame obbiettivo si rileva T rosse e tumefatte un po' dolenti; cuore un po' aumentato di volume nel diametro trasverso e con rumore sistolico alla punta; tumefatte le articolazioni del ginocchio destro, del gomito e della mano sinistra. Sotto l'azione di forti dosi di salicilato di sodio, lo stato dell'ammalata migliorò rapidamente; 42 giorni dall'ingresso in Ospedale fu praticata la tonsillectomia totale. La ragazza uscì poco tempo dopo dall'Ospedale senza più dolori articolari e col suo vizio di cuore in perfetto compenso.

Sono passati circa 2 anni dall'atto operativo: la ragazza non ha più avuto attacchi di reumatismo nè dolori articolari benchè conduca la stessa vita e si esponga alle stesse cause reumatizzanti: persiste il vizio mitralico in perfetto compenso.

Caso II. — F. A., di anni 27, operaia. Nessun precedente personale nè ereditario. Da vari anni va soggetta spesso a mal di gola con febbre alta (39°) che scompare in 4 o 5 giorni. Negli ultimi giorni di agosto 1931 ebbe un nuovo attacco febbrile con mal di gola e ai primi di settembre cominciò ad avvertire dolori accessionali ai ginocchi e alle articolazioni dei piedi, dolori che si sono andati sempre più accentuando di intensità per cui è costretta a farsi ricoverare in Ospedale ove entra il 5 settembre 1931. Presenta tumefazione ai malleoli e al polso della mano destra, e febbre elevata (39°,7); sotto l'azione di dosi alte di salicilato di sodio per os e per clistere e con iniezioni di argento colloidale le condizioni andarono migliorando, senonchè dopo 11 giorni insorsero fatti di parotite bilaterale e riprese la febbre. Sottoposta anche a varie iniezioni di siero antistreptococcico, al 22° giorno di malattia si aveva apiressia e scomparsa quasi completa dei fatti subbiettivi ed obbiettivi.

Il 19 ottobre viene praticata la tonsillectomia totale; le T si presentano biancastre, piccole, incastonate e dure. Dopo da allora è stata sempre bene.

Caso III. — R. F., anni 36. Nel marzo 1926 ebbe una prima crisi di r. a. a., successiva a tonsillite acuta febbrile di cui fu ammalato per quattro giorni negli ultimi di febbraio. Ristabilito dopo circa un mese di cure, si produsse negli anni seguenti specialmente in primavera ed in autunno una serie di crisi reumatiche successive che ogni volta debuttavano con una tonsillite, finchè alla fine di settembre 1929 fu da noi consigliata e praticata la tonsillectomia totale.

Sussegui all'operazione una crisi articolare febbrile passeggera per circa una settimana; poi sfebbratosi si notò un progressivo notevole miglioramento nello stato generale e scomparsa completa delle manifestazioni articolari che di regola si presentavano prevalentemente ai malleoli e alle ginocchia.

Attualmente il paz. sta bene nè più è andato soggetto a crisi di reumatismo articolare.

Dalle nostre osservazioni possiamo pertanto dedurre: le artropatie successive a focolai tonsillari sono abbastanza frequenti, ma sfuggono facil-

mente all'osservazione anche perchè il malato si presenta al medico per lo più quando l'angina è passata e se no nè insistentemente interrogato su questo punto, può non ricordarlo. Non di rado malati con tonsilliti lacunari e a forma cronica, non si lamentano di mal di gola ed anche interrogati negano di avere qualsiasi sofferenza alla gola.

Nei r. a. a. che recidivano di frequente si ha spesso la tonsillite cronica che bisogna accuratamente cercare con l'ispezione, la palpazione ed anche con la spremitura delle T.

In tutti questi casi i risultati migliori e di guarigione si ottengono con la tonsillectomia totale da praticarsi subito dopo passato il periodo acuto della malattia.

Nefropatie. — I rapporti esistenti fra tonsille e reni sono oggi ammessi dalla maggior parte degli AA. e sono in realtà di frequente osservazione casi in cui a esacerbazioni o riaccensioni di un processo flogistico tonsillare, corrisponde un analogo comportamento della malattia renale in un periodo più o meno breve di tempo. La frequenza anzi con cui raccogliendo l'anamnesi del nefritico, si può trovare nei precedenti morbosi un'attacco anginoso, ha portato ad attribuire all'anello di Waldeyer ed alla T faringee in ispecie, fra i numerosi fochi possibilmente in causa, una del tutto particolare importanza per la genesi delle nefropatie.

Partendo da tale concetto si possono così raggruppare le varie alterazioni renali notate dai diversi osservatori:

1) *Albuminuria semplice*: può essere febbrile o no, cioè può accompagnare lo stato acuto febbrile della tonsillite stessa oppure può accompagnare uno stato infettivo cronico delle T, senza una corrispondente e manifesta reazione generale dell'organismo. Tale forma si riscontra specialmente nei giovani, e, tolte le T, l'albuminuria scompare prontamente e per sempre.

2) *Ematuria*: sia in corrispondenza di un'attacco di angina acuta, sia per tutta la durata di una tonsillite cronica con riacutizzazioni accessionali, sono state descritte delle ematurie che hanno di caratteristico nel reperto orinario una proporzione pressochè costante fra albumina e sangue. L'albuminuria cioè è in quantità presso a poco corrispondente all'albumina del sangue versato e di regola si mantiene modica per lo più inferiore al 0,50-1 per mille Esbach.

Dell'ematuria invece varia è l'intensità: oscilla fra l'ematuria microscopica con traccie minime di albumina tanto da poter facilmente pensare ad una forma di tubercolosi renale, e l'ematuria macroscopica con albumina in quantità superiore ai limiti citati. Frequente, ma ad ogni modo non obbligato il reperto dei cilindri nel sedimento (cilindri jalini jalino-granulosi, ematici, ecc.); essi compaiono di regola nei periodi di acutizzazione del processo tonsillare e, ove siano presenti, possono assumere un significato diagnostico particolare. Su tale forma di gran lunga più frequente di tutte le altre, ha attirato recentemente l'attenzione il Baccarani anche perchè, non facendo parte di essa alcun segno di grave sofferenza renale e tanto meno segni di fatti extra-renali (edemi-ipertensione), non è abbastanza nota o sfugge al medico pratico per non aver pensato o ricorso ad un esame clinico dettagliato della gola.

La diagnosi viene facilitata dal fatto che di regola, quando l'ematuria si fa più manifesta, si suole osservare una accensione benchè piccola della pregressa tonsillite e con la riacutizzazione del processo tonsillare compare un po' di febbre (37°,1-37°,5) la quale sta a dimostrare che il processo faringo-tonsillare — donde il permanere della forma renale — è ancora vivo e attivo; la tonsillite cioè non è ancora spenta.

Oltre la febbre questi malati dicono di sentirsi un po' stanchi, fiacchi, accusano polialgie vaganti, qualche cefalea, sono un po' pallidi, hanno cioè delle molestie che sono l'espressione di un piccolo stato tossi-infettivo.

3) *Nefrite emorragica*: vi sono dei casi nei quali e per l'elevazione del tasso di albumina (fino al 2-4 per mille) e per l'abbondanza e la qualità dei cilindri (anche epiteliali), non si può più parlare di ematuria semplice e lieve e non ancora si hanno quei segni extra-renali (edema-ipertensione) che permettono senz'altro di far diagnosi di glomerulo-nefrite acuta diffusa. Sono casi abbastanza frequenti, di varia intensità e grado, ad andamento per lo più acuto e parallelo a quello dell'infezione tonsillare e che, talora, sembrano accompagnare quelle tonsilliti che assumono un aspetto più grave di tipo flemmonoso, con linfadenite cervicale, quadro generale grave, fino alla setticemia o alla setticopiemia.

4) *Glomerulonefrite diffusa* (acuta, subacuta, cronica): vi sono dei casi infine nei quali in seguito ad angine e per lo più a distanza dall'angina stessa che sembra oramai guarita o in via di guarigione, si sviluppa una nefrite emorragica con fenomeni extra-renali (edemi-ipertensione).

Questi segni extra-renali, i soli che permettano con sicurezza una diagnosi di forma diffusa glomerulare non vanno sempre obbligatoriamente associati alla sintomatologia renale: si hanno difatti glom. diffuse emorragiche con edemi senza ipertensione, altre con ipertensione senza edemi, altre infine con edemi ed ipertensione insieme. La frequenza di questa complicazione, varia con gli anni, con l'epidemia, con l'età (ha una marcata predilezione per i bambini) ed anche con le forme cliniche dell'angina. Delle forme acute dell'angina, essa si presenta molto spesso nell'a. flemmonosa, frequente pure nella pseudomembranosa, ma è certo che anche e più le semplici angine catarrali hanno una grande importanza nello sviluppo di queste nefriti. Talora si tratta di un semplice dolor di gola che può passare inosservato per l'individuo, ma non è indifferente per il rene e il paz. talora per semplice incidenza può ritrovarsi portatore di una nefrite di cui vari possono essere il decorso e gli esiti. Essa intanto — ed è questa l'eventualità più frequente — può guarire, oppure può condurre rapidamente a morte nella fase acuta della malattia stessa per insufficienza cardiaca ed uremia acuta.

Altra eventualità è che dopo una fugace remissione dei segni extrarenali, questi riprendano presso a poco la primitiva intensità e siano il segno di un rapido progresso della malattia stessa che conduce inevitabilmente ed in breve periodo di tempo alla morte (forma subacuta).

Infine trascorso il periodo acuto e rimessi apparentemente in modo completo i segni extra-renali, può la persistenza delle sofferenze renali essere il segno che la glomerulo-nefrite diffusa non è guarita e che ancor più lentamente si evolve verso lo stadio terminale con uremia, stadio terminale che può avvenire anche a lunga scadenza dal periodo acuto (forma cronica).

*
* *

Il meccanismo patogenetico per cui da una tonsillite si originano le lesioni renali non è ancora del tutto chiarito. Mentre che per l'albuminuria ed anche per la glomerulonefrite diffusa, è riconosciuta da quasi tutti l'azione delle tossine e non dei bacteri almeno in quei casi in cui la tonsillite non è flemmonosa o necrotica — chè questa più frequentemente si accompagna a sepsi o setticopiemia — più discussa è la patogenesi delle forme ematuriche. Alcuni ritengono che questa forma è dovuta a lesioni bacteriche embolo-micotiche dei capillari del tutto simili a quelle che si verificano nell'endocardite; altri pensano che si tratti di lesioni degenerative dei glomeruli renali dovute alle tossine provenienti dalle T.; altri ad habitus emorragico? cioè da riferire allo stato della crasi sanguigna come dimostrano alcune ricerche di laboratorio (tempo di coagulazione-retrattilità del coagulo, ecc.) e qualche particolare anamnestico (epistassi, facili stravasi sanguigni, ecc.) cioè una fragile resistenza sanguigna e vasale.

Ad ogni modo la teoria tossinica pare abbia il sopravvento.

In conclusione, come ben diceva Volhard, ogni tonsillite sembra dar luogo ad una forma di nefrite; ora sono le tossine, ora i bacteri responsabili delle alterazioni renali senza che dalle alterazioni tonsillari si possa presumere quale delle affezioni renali avrà luogo.

In alcuni casi il paz. ad ogni attacco di tonsillite presenta albumina, sangue e cilindri renali nelle urine e noi stessi abbiamo potuto vedere malati avere tre o quattro attacchi di nefrite acuta per tonsilliti; altre volte la nefrite insorta con la tonsillite o subito dopo passa allo staio cronico, e presenta esacerbazioni ad ogni nuovo attacco di angina.

Evidentemente la ricerca e la diagnosi del focolaio primario hanno la massima importanza nelle forme acute di glomerulo-nefrite, nelle quali anche del resto, l'intervento ha avuto nei casi comunicati i risultati più brillanti e che anche noi qui riconfermiamo con la nostra statistica raccolta in questi ultimi anni e da cui possiamo brevemente riassumere i casi osservati di nefropatie susseguenti a focolai tonsillari così:

albuminuria semplice: 5 casi; di questi 2 guariti in breve tempo dopo la tonsillectomia; 2 guariti entro due mesi dall'intervento, 1 stazionario;

ematurie e glomerulo-nefriti acute 18 casi: dei quali 14 passati a guarigione in periodo di tempo più o meno lungo e al massimo entro sei mesi dall'intervento chirurgico, e 4 che hanno lasciato come residuo una lieve ed ostinata albuminuria.

Ma anche per quanto riguarda lo stadio cronico, da parte di vari AA. è stata data una notevole importanza al problema tonsillare, poichè anche qui, e non solo nei casi che decorrono con evidenti recidive cliniche secondo Kollert, è dimostrabile nell'organismo la presenza di un focolaio infiammatorio, la cui esistenza è della massima importanza per l'evoluzione della malattia renale.

Tale focolaio che parallelamente al decorso di tutto il quadro morboso, dà assai scarsi segni di attività, sì da sfuggire ad esami superficiali e da dare anche nessun disturbo soggettivo, fu infatti ripetutamente potuto dimostrare.

D'altra parte sta a dimostrare una connessione tra focolaio primario e

malattia renale il fatto che una spontanea infiammazione del focolaio primitivo, è seguita da una esacerbazione del processo renale e che ad un intervento terapeutico sul focolaio stesso segue, non di rado, una reazione del rene.

Per tutti questi motivi le indicazioni e le possibilità di riuscita di una tonsillectomia sono assai variamente valutate da parte dei vari AA., consigliando alcuni la sistematica asportazione in confronto ad altri che procedono assai più prudentemente, basandosi non solo sul fatto che anche oggi la funzione delle T. non è cosa del tutto sicura, ma anche sulla non troppo rara possibilità di spiacevoli conseguenze.

Questi AA. considerano infatti che i paz. su cui si agisce oltre a presentare un eventuale processo infiammatorio in atto, sono pure portatori di una nefropatia con le sue più comuni conseguenze (ipertensione, ecc.). Opinione generale invece è l'opportunità dell'intervento quando la genesi tonsillogena della nefropatia appare chiara.

La raccolta accurata dei dati anamnestici ed un attento esame faringeo, possono qualche volta portare ad un fondato sospetto di nefrite tonsillogena, ma quantunque dalle statistiche dei vari AA. il predominio del « focolaio tonsillare » appaia evidente, prima di fare una diagnosi di certezza è necessario cercare di eliminare la possibilità di un'altra lesione focale concomitante, cosa che si rende indispensabile, quando la esatta successione cronologica angina-lesione renale, non è del tutto chiara. Il dato che naturalmente ha la maggior importanza, nei casi in cui si può riscontrare, è senza dubbio quello della coincidenza di poussées di tonsillite con riesacerbazione della nefrite.

Come criterio pratico nella condotta da tenere riguardo alla tonsillectomia si può ritenere: le nefriti acute e particolarmente le forme recidivanti sono quelle che possono dare risultati migliori, scomparendo spesso in seguito all'intervento, le riacutizzazioni della nefrite successive a riacutizzazioni della tonsillite. Risultati ottimi si hanno nella nefrite embolico-emorragica; nelle forme subacute di nefrite, sempre quando non si sia ancor fissata l'ipertensione, quando non vi sono segni di insufficienza renale grave e il cuore non vada ipertrofizzandosi, la tonsillectomia ha dato risultati buoni, che Morawitz non esita a chiamare guarigioni; nelle forme croniche ancora la tonsillectomia può essere tentata con qualche speranza di successo, ma solo nei casi in cui la ritenzione azotata non sia troppo elevata e le prove di funzionalità non abbiano mostrato una troppo grave insufficienza renale.

Peraltro vari AA. stranieri e italiani e tra questi principalmente Brunetti pur riconoscendo che la terapia dell'angina-nefrite è essenzialmente chirurgica (tonsillectomia totale o parziale) riservano l'intervento soltanto alle forme acute poichè nelle nefriti sub-croniche o croniche l'atto operativo peggiora di solito notevolmente lo stato renale. Invece altri sono favorevoli: così, Calamida ritiene che per le forme croniche, nonostante i pochi ed incerti risultati ottenuti, esse meritino di essere messe sotto nuova revisione. Se si pensa all'innocuità dell'ectomia delle T., specie in rapporto ad atti chirurgici di maggiore importanza, tentati da parecchi AA. nella cura delle nefriti croniche (prostatectomia-decorticazione renale) si avrebbe motivo di inintervenire anche nelle forme croniche, specie in quelle che non hanno ancora raggiunta la completa sclerosi.

L'A. non stima perciò che convenga per ora abbandonare ogni speranza di eventuali, forse anche solo parziali successi, e lasciare completamente al loro destino queste forme di nefrite cronica. Poichè se non è possibile che l'ectomia delle tonsille possa portare una rigenerazione ed una reintegrazione del tessuto alterato per sclerosi, non è improbabile però che agisca, come nelle nefriti acute, in modo profilattico impedendo le eventuali riacutizzazioni che possono portare ad un aggravamento del decorso di queste affezioni croniche; come non è del tutto improbabile che possa avere qualche benefica influenza in quelle forme croniche nelle quali non si sia ancora avverato il completo processo di sclerosi.

Ciò verrebbe in certo qual modo a confermare le idee del Lenaz che per il primo propose la tonsillectomia come mezzo curativo della nefrite cronica. Essa secondo Lenaz, non è come si afferma, un seguito della nefrite acuta diffusa ossia un processo che colpisce contemporaneamente tutto il rene nel quale la tonsillectomia non avrebbe senso, ma rappresenta una successione di focolai infiammatori, cioè essa corrisponde ad una somma di glomerulo-nefriti acute. Infatti, egli dice, esaminando i reni nella nefrite cronica, si trovano anche negli stadi avanzati dei territori normali, sparsi irregolarmente tra le regioni ammalate, e queste regioni stesse non le troviamo alterate uniformemente, ma vi troviamo rappresentati tutti gli stadi dell'infiammazione. Questo sta a dimostrare, secondo Lenaz, come nuovi focolai si aggiungono via via a quelli vecchi in via di evoluzione, indica anche che in qualche parte del corpo esiste un focolaio infiammatorio da cui le tossine che hanno provocato le prime alterazioni renali, partono ad ondate sempre nuove e continue per mantener vivo il processo renale. Se riesce possibile individuare la sede di questi focolai ed asportarli a tempo ossia mentre ancora dell'organo vitale e malato sussiste tanta parte da consentirne una funzione sufficiente, la guarigione può dirsi praticamente raggiunta.

È ovvio pertanto che la tonsillectomia rappresenta il vero mezzo curativo nei casi in cui dalle prove funzionali (azoto residuo e prova dell'acqua) si può dedurre che la distruzione del rene non è già tale che il residuo sano sarebbe insufficiente a liberare l'organismo dall'eccesso delle scorie incompatibile con la vita, ed in cui la palpazione esterna delle T. o la ispezione della faringe dimostra che le ondate di materia infiammatoria che vanno a colpire il parenchima renale, partono da esse.

A confermare in parte tali fatti, noi ricordiamo soltanto un caso grave di nefrite cronica post-tonsillare, in cui fu anche praticata come ultima ratio la tonsillectomia e di cui riferiamo brevemente:

Si trattava di un contadino di 28 anni che senza precedenti anamnestici importanti, nel gennaio 1923 ebbe prima tonsillite con febbre e poco dopo si presentò il quadro della glomerulo-nefrite emorragica con il 2 ‰ di albumina e numerosi cilindri renali. Con cure opportune dietetiche migliorò notevolmente, residuando soltanto lievi traccie di albumina che non davano disturbi tali da impedire al paz. di riprendere la vita normale ed il lavoro campestre e di fare i pasti in comune con i suoi. Nel settembre 1927 dopo un'infezione tifoidea ebbe una riacutizzazione del processo renale con aumento di albumina nelle urine ed ematuria; fatti che poi si attenuarono rapidamente permanendo sempre traccie di albumina. Successivamente a poco a poco il paz. cominciò a notare pallore, facile stanchezza, cefalea, dispnea ed una progressiva diminuzione della vista tanto che nel giugno 1930 visitato da un oculista gli furono riscontrati fatti di

grave neuro-retinite albuminurica con numerose chiazze bianche ed in parte emorragiche; per tali fatti fu ricoverato in Ospedale. All'es. obbiettivo del malato da noi visto per la prima volta si notava: condizioni generali molto scadenti, intenso pallore della cute e delle mucose, cuore notevolmente ipertrofico, pressione arteriosa 225 (Riva-Rocci), quantità delle urine nelle 24 ore: 2400 cc.; albumina 2,50 ‰ e all'esame microscopico del sedimento abbondantissimi cilindri di ogni specie; azotemia 0,60 ‰; tendenza notevole alla ritenzione e scarsa concentrazione; T dure, un po' dolenti alla palpazione esterna con numerose cicatrici.

Sebbene la malattia fosse molto avanzata, visti oramai vani tutti gli altri mezzi curativi espletati, il 23 settembre fu praticata la tonsillectomia; dopo da allora le condizioni andarono migliorando e dopo 12 giorni la quantità dell'urina scese a 1500 cc., l'albumina a 1,50 ‰, il sedimento assai più scarso, l'azotemia a 0,50 ‰; la pressione arteriosa a 200.

Uscito volontariamente dall'Ospedale il 5-X-1930, il paz. è andato ancor più migliorando e rivisto in seguito più volte si dimostrava contento dell'operazione subìta, per il miglioramento generale ottenuto e specialmente per quello visivo, tanto che il paz. affermava di veder bene quasi come prima della malattia. Gli esami di urina eseguiti a varie riprese facevano rilevare sempre presenza di albumina la cui quantità oscillava fra l'1 e l'1,50 ‰.

Ma nel luglio 1931 le condizioni del cuore sempre notevolmente ipertrofico si aggravarono rapidamente, si iniziarono epistassi frequenti e ripetute, vomito, stasi epatica, ecc. finchè venni a conoscenza dal medico curante che il malato moriva alla fine di agosto del 1931, cioè circa un anno dall'intervento.

Come il caso dimostra, benchè intervenuti tardivamente dopo il fallimento di tutte le altre cure, abbiamo ottenuto un insperato benchè transitorio miglioramento che poteva forse essere maggiore e più duraturo qualora l'intervento fosse avvenuto anche prima e non si fosse lasciato che la malattia renale si diffondesse ancor più e progredisse nella distruzione del parenchima renale aggravando con essa notevolmente anche le condizioni circolatorie.

*
* *

Se in generale nelle infezioni focali di origine tonsillare non c'è discussione sulla asportazione delle T., c'è invece un po' di disaccordo sul momento opportuno per l'intervento e sulla tecnica dell'atto operativo. Il nostro parere che del resto è quello della maggioranza, è di asportare le T. quando il processo infiammatorio è raffreddato o in via di raffreddamento. Intervenire a caldo, operando cioè proprio nel periodo della virulenza dei germi, è facile provocare un inasprimento delle funzioni generali e locali del malato ed è quindi consigliabile di non ricorrere alla tonsillectomia fino a tanto che i sintomi propri della malattia acuta non sono completamente scomparsi.

Quando però persiste la febbricola o lo stato subfebbrile dopo che da parte delle articolazioni o del rene non sussiste più alcun segno di infiammazione acuta, ciò indica che in qualche organo si nasconde tuttora un focolaio infettivo che però non è più pericoloso toccare come nello stadio acuto e che quindi si deve cercare di estirpare. Il focolaio può risiedere dovunque, ma se la malattia era stata preceduta da un'angina, ed anche se il malato non se ne era accorto o non se ne ricorda, ma se si può tuttavia constatare sotto l'angolo della mandibola una T. leggermente gonfia e dolente alla pressione, o piccola, incastonata da cui con la spremitura può fuoriuscire qualche goccia di pus, si ha diritto di ritenere che il focolaio si nasconde in essa, e la sua estir-

pazione, oltrechè costituire il solo mezzo per troncare la febbre, è imposto come atto elementare di prudenza. Però, fuorchè in questo caso, la TE. a scopo curativo nelle malattie acute rappresenta un intervento intempestivo e non scevro di pericoli.

Per ciò che riguarda la TE. profilattica, essa deve praticarsi quando si ha ragione di ritenere che la prima infezione abbia lasciato sussistere nelle T. un focolaio che potrebbe causare una recidiva; però in ogni caso la ablazione delle T. deve essere possibilmente completa e radicale, giacchè altrimenti il residuo del tessuto irritato dall'operazione può trasformarsi realmente in un focolaio pericoloso.

3 maggio 1932.

RIASSUNTO.

L'A. espone come le Tonsille possano in seguito a processi infiammatori divenire punto di partenza di infezioni locali e a distanza (infezioni focali) e si occupa diffusamente dal lato clinico delle febbricole, delle artropatie e nefropatie. Riporta in succinto vari casi clinici dimostrativi nei quali si potè ottenere la guarigione soltanto con la tonsillectomia.

BIBLIOGRAFIA

Arcangeli. *La tonsillectomia nel reum. art. ac. nelle endocarditi e nefriti recidivanti da tonsilliti.* Estr. dal Bollett della R. Accad. Med. di Roma, 1917.

Baccarani. *Le nefriti ematuriche di origine faringo-tonsillare.* Notiziario di diagnostica e terapia, 1931.

Brunetti. *Tonsilliti palatine e nefropatie.* Soc. ital. Lar.-oto-rinol. Atti del Congresso, 1928.

Calamida. *La tonsillectomia nelle nefropatie secondarie a lesioni tonsillari.* Arch. Ital. di Otol., Rinol. e Laringol., 1929.

Ceconi. *Tonsille ed infezioni focali.* Min. Med., 1928.

De Candia. *Le febbricole.* Arch. di Pat. e Cl. Med., 1929.

Ferreri. *Le sepsi di origine oro-faringea.* Relaz. al Congr. Oto-laring., 1928.

Gelanzè. *Tonsilliti acute e lesioni renali.* Valsalva, 1930.

Kollert e Suchanek. *Das tonsillen problem.* Wien Klin. Woch., 1928.

Laemmer et Tarneaud. *Des néphropathies de cause rynopharingée.* Presse Méd., 1924.

Lenaz. *La tonsillectomia nella terapia delle nefriti.* Gazz. Osp. e Cl., 1924.

Id. *Le tonsilliti occulte e la loro importanza nelle malattie croniche dei reni e del cuore.* Ibid., 1926.

Id. *Le indicazioni della tonsillectomia nella medicina interna.* Rassegna Clin. Scientifica, 1930.

Livriero. *Tonsille e tonsillectomia.* Min Med., 1931.

Malan. *Tonsilliti palatine e nefropatie.* Soc. Ital. Lar. oto-rinol. Atti del Congresso, 1928.

Perussia. Rass. Clin. Scient., I, 1932.

Robecchi. *Il foc. primario nelle nefropatie. Contributo allo studio del problema tonsillare.* Min. Med., 1931.

Rondelli. *Focolai di infez. e malattie interne.* Ibid., 1928.

Rubaltelli. *Febbri crip. e ton. palatine.* L'oto-rino-laringologia ital., 1931.

Tinti. *Studi sulle nefriti.* Riv. di Cl. Med., 1928.

Visani. *L'importanza delle infez. tonsillari in medicina interna.* Ibid., 1928.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1932 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XXXIX Roma, 1° Ottobre 1932 - X Num. 10

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Patologia Speciale Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. A. Zeri.

La bacillemia tubercolare secondo il metodo culturale di Löwenstein.

Dott. Augusto Gualdi, aiuto.

Il problema della presenza del bacillo tubercolare nel sangue degli individui affetti da malattia tubercolare è diventato nuovamente di attualità dopo che Löwenstein, mediante il perfezionamento da lui apportato alla tecnica culturale ed in base ad una vasta serie di ricerche, in numerose pubblicazioni ha sostenuto che il reperto del bacillo nel sangue dei tubercolotici è assai più frequente di quanto universalmente è ritenuto; che tale frequenza si verifica in tutte le forme di malattia tubercolare; e che inoltre il bacillo tubercolare è spesso reperibile nel sangue di individui considerati non tubercolosi affetti da reumatismo articolare acuto e talora anche in altre malattie quali la corea, la sclerosi a placche, la neurite retrobulbare, la schizofrenia.

Era naturale che tali ricerche del Löwenstein dovessero sollevare nuovamente grande interesse su tale problema e che numerosi autori iniziassero delle indagini sull'argomento, seguendo i suggerimenti e le modalità di tecnica dettate dall'autore tedesco. I risultati finora noti di tali ricerche di controllo non sono univoci, e mentre pochi sono intonati a conferma, almeno parziale dei risultati esposti dal Löwenstein, altri più numerosi sono stati di una scoraggiante negatività.

Purtuttavia il problema è sempre aperto ed offre il campo a ricerche di particolare interesse, scientifico e pratico, e ciò giustifica come tale argomento

abbia interessato noi pure e ci abbia indotti a praticare delle indagini di controllo.

Che il bacillo di Koch si trovi costantemente nel sangue circolante di individui affetti di tubercolosi miliare è un fatto più volte dimostrato ed oggi universalmente ammesso, anche se, per l'insufficienza dei nostri mezzi di indagine, non sempre ne riesca la dimostrazione in vivo. Però già R. König nel 1888 emise l'ipotesi che i bacilli tubercolari potessero circolare nel sangue senza che si avessero contemporaneamente fenomeni di tubercolosi miliarica.

A tali ipotesi, parecchi anni più tardi giunsero le prime conferme sperimentali da parte di vari autori che cercarono di dimostrare la presenza del bacillo di Koch nel sangue dei tubercolotici sia ricercando direttamente la presenza del bacillo nel sangue, sia cercando di dimostrarla indirettamente con l'inoculazione nella cavia.

Così nel 1903 Besançon, Griffon e Philibert applicando il loro processo di omogeneizzazione alla ricerca microscopica diretta del bacillo nel sangue, riuscirono in due riprese a scoprire dei bacilli in un malato di tubercolosi polmonare.

Nello stesso anno A. Jousset col suo metodo dell'inoscopia, su 35 esami di sangue di soggetti affetti di tubercolosi polmonare, ottenne 11 risultati positivi.

Lesieur l'anno dopo, prelevando il sangue di individui affetti da tubercolosi mediante sanguisughe, potè dimostrare nel 13 % dei casi la presenza del bacillo.

R. C. Rosenberger, centrifugando il sangue reso incoagulabile con citrato di sodio e ricercando la presenza del bacillo nel sedimento, lo riscontrò in tutti i casi di tubercolosi esaminati (312 malati di varie forme tubercolari) ed inoltre in 6 individui su 112 nei quali la tubercolosi non era sospettata nè clinicamente dimostrabile. Schnitter riscontrò la presenza del bacillo tubercolare nel 31,6 % dei casi di tubercolosi, ottenendo risultati negativi nel primo stadio e risultati positivi negli stadi avanzati. Kurashige in 155 ammalati di tubercolosi polmonare riuscì costantemente a dimostrare la presenza del bacillo nel sangue; in altri 20 tisici, praticando l'esame da 4 a 8 volte nel corso di 12 settimane, su 114 esami trovò il bacillo 104 volte. Liebermeister riscontrò il bacillo tubercolare nell'11 % dei casi nel primo stadio della tubercolosi polmonare, nel 44 % nel secondo stadio e nel 48 % nel terzo stadio.

Susuki e Takaki ebbero 478 risultati positivi su 516 esami praticati. Rumph su 25 malati trovò il bacillo nel 100 % dei casi. E. Rosenberg su 19 casi di tubercolosi polmonare ebbe un solo risultato negativo; su tre casi sospetti esaminati in due l'A. potè dimostrare la presenza del bacillo nel sangue, questi 2 casi in seguito presentarono una tubercolosi polmonare confermata. K. Kennerknecht trovò in 68 bambini clinicamente tubercolosi, 68 volte la presenza del bacillo nel sangue; su 20 bambini nei quali l'esistenza della tubercolosi era dubbia, lo riscontrò 18 volte, e su 31 bambini in apparenza sani ottenne in ben 23 di essi risultato positivo (!).

Senza arrivare al 100 % ed alle esagerazioni di questo ultimo autore, altri ricercatori hanno riscontrato la presenza del bacillo tubercolare nel sangue dei tubercolotici in una percentuale di casi alquanto inferiore, così in circa il 25 % dei casi Ranström, Jessen e Lydia Rabinowitch, Killgermann e Los-

sen, Rothacker e Charron, ecc. ed in una percentuale ancora inferiore (15,5 %) Bernard, Debré e Baron, Rist, Armand Delille e Levy Bruhl, ecc.

D'altra parte altri autori hanno avuto risultati costantemente negativi, come Lindemann, Schröder, Cotton, Klopstock, ecc. Tanta diversità di risultati e particolarmente le elevate percentuali ottenute da alcuni autori e d'altra parte i risultati completamente negativi di altri ricercatori stanno ad indicare come il metodo della dimostrazione batteriologica diretta del bacillo nel sangue, con l'aiuto dei vari metodi di arricchimento non può esser giudicato come attendibile, esso va incontro a numerose cause di errore, tra le quali furono dimostrate la possibilità della presenza di bacilli acido-resistenti nell'acqua distillata (usata per vari metodi di arricchimento) e l'interpretazione erronea di figure acido-resistenti non bacillari.

Infatti risultati ben diversi dà la ricerca della bacillemia tubercolare col metodo indiretto della inoculazione sperimentale del sangue nella cavia. Così H. Ludke su 14 cavie inoculate nel peritoneo con 4-7 cm. di sangue intero prelevato da casi di tubercolosi polmonare cronici in 3 soli riuscì a riprodurre la tubercolosi.

Sturm, Krause, Hilgermann e Lossen, Raustrom hanno trovato i bacilli nel sangue di tubercolosi mediante l'inoculazione nella cavia nel 20-50 % dei casi studiati e percentuali simili ottennero Brandes e Man in malati di tubercolosi chirurgica.

Fraenken, inoculando alle cavie 10 cmc. di sangue di ammalati di tubercolosi polmonare su 51 casi ottenne 7 risultati positivi.

F. Klemperer su 16 casi di tubercolosi polmonare potè mettere in evidenza undici volte il bacillo mediante l'inoculazione nella cavia. Ischivara inoculando nelle cavie il sangue di 46 individui affetti di tubercolosi, ebbe in 9 casi risultato positivo. L. Bernard e Desbuquois ebbero 5 casi positivi su 15 ammalati di tubercolosi polmonare con sputo positivo, praticando l'inoculazione alle cavie del sangue prelevato durante il periodo mestruale, mentre gli stessi autori in collaborazione con Thoyer iniettando nelle cavie il sangue prelevato da 36 ammalati di tubercolosi polmonare cronica, riscontrarono solo in 3 casi nelle cavie il bacillo di Koch.

Minori percentuali di risultati positivi ottennero Nobecourt e Darre (4 inoculazioni positive su 40 bambini tubercolotici esaminati). L. Bernard, Debré e Baron 4 volte su 41 casi, Elsoesser 3 volte su 41 casi, Rachel 6 inoculazioni positive su 45 praticate. Rist, Armand Delille, L. Bruhl su 50 casi di tubercolosi polmonare ebbero 2 sole inoculazioni positive; Fränkel ottenne una cavia tubercolosa su 42 inoculate con sangue di 24 tubercolosi; Kahn ottenne una inoculazione positiva su 31 malati esaminati e Dreesen 1 su 42 malati.

Risultati completamente negativi con le inoculazioni alle cavie di sangue di tubercolotici ottennero Anderson, De Verbizier (su 15 casi), Bakmeister e Rueben, Querner (su 37 campioni di sangue inoculati), Moewes e Brautigam (su 50 casi), Klopstock e Seligmann (su 49 tisici nei diversi stadî), Berry (su 51 malati), Fischer (su 25 cavie inoculate), Crampon, Holm (su 42 malati).

Come risulta da questi pochi dati esposti, la batteriemia tubercolare nei tubercolosi appare ben più rara con la ricerca indiretta mediante l'inoculazione sperimentale; ed anche con questo metodo i risultati ottenuti dai vari ricercatori sono tutt'altro che concordi. Si può ammettere col Loewenstein ed altri che, benchè l'esito positivo dell'inoculazione nella cavia debba es-

sere considerato come dimostrativo, esso risulti negativo più spesso di quanto sarebbe da attendersi, specie quando si tratta di inoculazione del sangue. Può essere che i bacilli si trovino nel sangue in scarsa quantità, o che siano attenuati nella loro virulenza, oppure anche che nel sangue dei tubercolotici siano contenute delle sostanze che aumentano la forza di resistenza delle cavie verso la tubercolosi.

Comunque la cavia deve essere tenuta in osservazione per lungo tempo (oltre sei mesi) onde non incorrere in errori, allora si vedrà aumentare il numero dei casi positivi. Però secondo Loewenstein anche le percentuali così ottenute non corrispondono alla vera frequenza della bacillemia tubercolare; egli, per la dimostrazione di questa preferisce la ricerca culturale.

Anche la ricerca culturale, innestando il sangue previamente trattato su terreni di cultura particolarmente adatti, è stata oggetto di indagini da parte di numerosi ricercatori. I terreni di cultura più usati e che meglio rispondono sono quello di Petroff (infuso di carne, uovo, violetto di genziana), quello di Hohn (uovo, brodo glicerinato) e quello di Petragnani (latte, uovo, fecola al verde di malachite).

Il sangue prelevato dall'ammalato, prima di venir innestato in questi terreni è stato dai vari ricercatori, il più delle volte, sottoposto a particolari trattamenti, coll'intento di arricchire il materiale, di omogenizzarlo e di eliminare la presenza di eventuali germi. Così alcuni autori trattarono il sangue con l'alcool etilico, altri con l'antiformina, altri seguirono il metodo proposto da Petragnani (aggiunta di idrato di sodio al 4 % e poi neutralizzazione con acido cloridrico al 10 % in presenza di laccamuffa) altri ancora quello proposto da Löwenstein e Smigoshi (trattamento con acido solforico al 6,20 %).

Ma le scarse prove culturali fin qui praticate su individui affetti da manifestazioni tubercolari mediante l'innesto del sangue da essi prelevato in terreni culturali non hanno dato risultati conformi all'aspettativa clinica: basta citare le ricerche recenti di Macchioro che su 118 emoculture praticate in casi di tubercolosi dichiarate (col metodo di Hohn) non ebbero alcun risultato positivo, e di Wolf che in 12 casi di individui affetti da grave tisi cavernosa ebbe costantemente risultati culturali negativi.

Come si vede i risultati ottenuti dai vari autori che si sono occupati della ricerca del bacillo tubercolare nel sangue degli individui affetti da tubercolosi sono tutt'altro che concordi e di fronte ai casi completamente negativi stanno quelli positivi ad alta percentuale; risultati così differenti sono legati alla scarsità di germi nel sangue, alla diversità dei metodi impiegati per mettere in evidenza il bacillo, e particolarmente alle difficoltà tutte speciali della dimostrazione del bacillo tubercolare nel sangue.

Comunque, oltre alle indagini sperimentali, l'osservazione clinica porta a concludere che la bacillemia tubercolare è un fenomeno che può esistere e che anzi spesso deve verificarsi durante il corso della malattia per poter dar ragione di alcune localizzazioni a distanza di un focolaio primitivo. Ed infatti l'opinione vigente tra la maggior parte degli autori è che si hanno di quando in quando delle poussées di bacilli in circolo.

E. Löwenstein invece è perfettamente convinto che la bacillemia tubercolare è frequentissima e ritiene che l'insufficienza dei mezzi d'indagine fin'ora in uso falsi i risultati sperimentali. Fin dal 1905 egli sostiene che nella tubercolosi non si hanno soltanto delle brevi poussées di bacilli nel sangue,

come comunemente si ritiene, ma che invece si tratta di una bacillemia cronica che accompagna il decorso della malattia. Egli basa tale sua convinzione particolarmente sopra una serie di considerazioni cliniche e di osservazioni sperimentali; casi in cui in apparente buona salute si ha l'insorgenza della tubercolosi in un organo (p. es. tubercolosi del testicolo in individui apparentemente sani) il frequente insorgere di focolai tubercolari dopo un trauma; la frequente localizzazione della tubercolosi nelle epifisi, nella corioidea, nelle arterie terminali del rene, punti dove la circolazione del sangue è più lenta; il frequente reperto di bacilli tubercolari in strumi estirpati (Nather e Shunji Uemura gli hanno riscontrati in circa il 30 % degli strumi esaminati); il reperto dei bacilli nella bile (Fränkel e Kause, Lydia Rabinowitch, Koizumi) e nel midollo osseo (Koizumi) di individui morti di tubercolosi non generalizzata. La bacillemia si rende clinicamente manifesta quando i bacilli si depositano in un organo sensibile; ma la presenza del bacillo nel sangue è un evento che il più delle volte non porta a fenomeni morbosi apprezzabili e la bacillemia sfugge quindi spesso al riconoscimento clinico.

Queste considerazioni portano il Löwenstein ad ammettere una bacillemia cronica, nelle varie forme di tubercolosi. La discordanza fra l'opinione della frequenza della bacillemia e la scarsa percentuale dei reperti positivi fin qui ottenuti dipende, secondo Löwenstein dal fatto che i mezzi fin'ora impiegati per mettere in evidenza la presenza del bacillo tubercolare nel sangue non sono adatti allo scopo. Egli afferma che i metodi culturali per il sangue fino ad ora adottati non possono rispondere perchè da un lato l'emoglobina ha proprietà inibitrice sullo sviluppo del bacillo di Koch, ed in secondo luogo la presenza di peptone nei terreni di cultura ne ostacola l'accrescimento.

Il metodo di emocultura impiegato dal Löwenstein nelle sue ricerche sulla bacillemia tubercolare è indirizzato appunto ad eliminare questi due ostacoli: per allontanare l'emoglobina egli tratta il sangue da innestare con acido-acetico e nei terreni di cultura in luogo del peptone, quale sostanza azotata introduce l'asparagina.

Usando tale tecnica e servendosi dei suoi terreni (la tecnica e la preparazione sono esposti in seguito) il Löwenstein è riuscito ad ottenere una percentuale di emoculture positive molto rilevante in tutte le forme di tubercolosi fin dai primi stadi dell'infezione.

La percentuale di positività delle emoculture ottenuta dall'autore varia, a seconda delle forme dal 40 al 75 % e cioè nella tubercolosi polmonare ha ottenuto una positività media del 40 %, nella tubercolosi cutanea del 55 %, nella tubercolosi laringea del 65 %, nella tubercolosi oculare del 75 %, nella tubercolosi renale del 60 % e nella tubercolosi ossea del 50 %. L'emocultura praticata in un gran numero di persone sane non portò mai a risultati positivi.

In base a queste sue ricerche, ripetutamente da lui stesso confermate ed ampliate, il Löwenstein, col dimostrare la presenza frequentissima del bacillo di Koch nel sangue nelle varie forme ed in ogni stadio della tubercolosi, portava una conferma alle sue osservazioni cliniche ed alla sua tesi dell'esistenza nella tubercolosi di una bacillemia cronica. Ma egli estese queste sue ricerche anche in altre malattie non propriamente di natura tubercolare, quali il reumatismo articolare acuto ed alcune affezioni del sistema nervoso.

Al Congresso di Pediatria di Stoccolma, nel 1930, il Löwenstein comunicò di aver ottenuto dall'emocultura di 19 malati di reumatismo articolare acuto il bacillo di Koch in 17 casi, nello stesso anno comunicò di altri 9 casi col 100 % di positività e nelle successive pubblicazioni confermò ed estese i suoi reperti positivi (56 risultati positivi su 82 casi di reumatismo articolare acuto).

Inoltre egli riferisce di aver constatato nel corso delle sue ricerche culturali che anche nella corea, nella neurite retrobulbare, nella sclerosi multipla e nella schizofrenia bacilli tubercolari possono essere reperibili nel sangue anche in pazienti nei quali nessun organo sembri essere affetto da tubercolosi.

Era naturale che i risultati delle ricerche di Löwenstein, divulgati in numerose pubblicazioni, dovessero richiamare l'attenzione di numerosi studiosi e dare l'impulso a tutta una serie di ricerche di controllo, i risultati delle quali però, sono nella massima parte, ben lontani da quelli vantati dal Löwenstein.

A. Fischer, seguendo la tecnica del Löwenstein praticò in 77 ammalati di tubercolosi polmonare ed ossea la cultura dal sangue ed ottenne risultato positivo in 31 casi, cioè nel 40 %, la cultura si otteneva facilmente nei casi di tisi grave e terminale.

H. M. Schwabacher ricercò il bacillo tubercolare nel sangue di individui affetti da tubercolosi servendosi del terreno di Löwenstein e seguendo la tecnica di detto autore. Su 11 ammalati esaminati in un solo caso ottenne risultato positivo. Aggiungendo a sangue citratato piccole quantità di bacilli tubercolari l'A. ha potuto ottenere in 6 giorni colonie molto nette di bacilli di Koch, confermando la bontà del mezzo culturale.

A. Saenz, su 300 campioni di sangue provenienti da soggetti tubercolosi o sospetti di tubercolosi, praticando l'emocultura secondo Löwenstein, ottenne in 18 casi (6 %) risultato positivo, lo sviluppo cioè di bacilli acido resistenti; certe culture hanno fornito un bacillo paratubercolare, del tipo aviario, in un caso in cui il sangue proveniva da un luposo, o bacilli di tipo bovino.

O. Giannetti praticò l'emocultura in 34 malati, di cui 23 affetti da varie forme di tubercolosi (8 tubercolosi polmonari, 8 pleuriti tubercolari, 2 peritoniti tubercolari, 3 scrofuloderma) ed 11 affetti da reumatismo articolare in atto o pregresso; l'A. ottenne costantemente risultati negativi.

P. Domingo innestò 215 campioni di sangue prelevato da 172 tubercolotici, da 8 reumatici, da 11 persone sane e da 24 soggetti affetti da malattie diverse; ottenne 10 risultati positivi, 8 in soggetti manifestamente tubercolosi (2 setticemie tubercolari, 1 tubercolosi polmonare e laringea, 1 forma di fibro-caseosa, 1 forma pleuro-polmonare, 2 casi di tubercolosi renale) ed in 2 reumatismi affetti da artrite ad evoluzione subacuta.

M. Sigon, usando la tecnica ed i terreni di Löwenstein, ricercò la presenza del bacillo tubercolare negli individui affetti da reumatismo articolare acuto; praticò l'emocultura in 16 reumatici ma ottenne costantemente risultato negativo.

I. Nanu, Jonesco e Stefanesco praticarono l'emocultura in 21 malati ed ottennero risultato positivo in 2 casi, una pleuroperitonite tubercolare ed un reumatismo poliarticolare acuto con endocardite e pericardite.

W. Ederle e Kriech hanno riscontrato il terreno di Löwenstein molto favorevole allo sviluppo del bacillo di Koch; tuttavia essi, praticando l'emocultura hanno ottenuto solo 2 risultati positivi su 4 casi di tubercolosi miliare esaminati, e solo 2 casi positivi su 30 di tubercolosi polmonare. Hanno avuto risultati negativi in 5 casi di poliartrite infettiva e in 5 casi di sclerosi a placche.

P. Koch ricercò col metodo di Löwenstein la presenza del bacillo tubercolare nel sangue di 25 malati di lupus e di altre lesioni cutanee tubercolari. Benchè il bacillo tubercolare cresca bene sul terreno impiegato, l'A. non ottenne alcun risultato positivo.

J. Holm praticò l'emocultura secondo il metodo di Löwenstein in 208 individui affetti da differenti manifestazioni tubercolari (miliari, tub. polmonare, renale, ossea, ghiandolare, cutanea, oculare). In nessun caso riuscì ad ottenere in cultura il bacillo tubercolare.

L. Popper ricercò col metodo di Löwenstein il bacillo di Koch nel sangue di 100 malati. Egli ha trovato il bacillo in 3 casi di tubercolosi su 17 esaminati, in 7 casi di poliartrite acuta su 44 esaminati, in 9 casi di grippe, setticemia ed altre malattie su 39 esaminati.

L'A. ammette come probabile che il passaggio del bacillo tubercolare nel sangue sia dovuto ad una malattia acuta che ravviva un focolaio tubercolare latente.

N. Oekonomopoulo, Papanikolaou e Yoannides, coltivarono il sangue di 18 casi di tubercolosi polmonare grave, progrediente, in nessun caso riuscirono ad ottenere lo sviluppo del bacillo tubercolare.

Y. Konrad che ottenne risultati positivi per il bacillo tubercolare con emoculture praticate in malattie cutanee tubercolari, in casi di tubercolidi e di lupus eritematoso, ottenne pure lo sviluppo del bacillo di Koch in un caso di leucemia linfatica ed in uno di mingosi fungoide.

H. Dettling praticò 115 emoculture in 28 casi di tubercolosi polmonare aperta, in 13 casi di tubercolosi viscerale, in 5 casi di tubercolosi renale e genitale, in 3 casi di tubercolosi ghiandolare, in 5 casi di lupus vulgaris, in 2 di lupus eritematoso, in 2 casi di morbo di Hodgkin, in 4 casi di reumatismo articolare subacuto e cronico, in 9 casi di tumori maligni, in 9 di suppurazioni aspecifiche, in 1 casi di retinite emorragica ed 1 caso di corioidite. Tutte le emoculture restarono negative.

K. Scherener praticò l'emocultura in 29 casi di tubercolosi cutanea (lupus volgare ed eritematoso, eritema nodoso e multiforme, lichen ruber, pitiriasi rubra); solo in 1 casi di lupus eritematoso potè ottenere una volta un reperto positivo.

Kissmeyer e Löwenstein pubblicano i risultati delle emoculture praticate su 353 campioni di sangue inviati da Kopenhagen al laboratorio di Löwenstein a Vienna; di questi 255 derivano da individui affetti da varie forme di tubercolosi cutanea: Löwenstein ottenne in 49 di questi casi emocultura positiva per il bacillo di Koch e cioè in 20 su 84 casi di lupus vulgaris (23,8 %), in 3 su 48 casi di lupus eritematoso (6 %), in 16 su 74 casi di adenite tubercolare (21,6 %), in 3 su 17 casi di sarcoide di Boeck (18 %), in 3 su 6 casi di tubercolosi colliquativa (50 %), in 4 su 10 casi di tubercolidi (40 %), in nessun caso su 16 di altre manifestazioni cutanee di natura tubercolare.

Come prove di controllo (ad insaputa del Löwenstein) furono inviati 98 campioni di sangue prelevati da individui che presentavano malattie cutanee non tubercolari; 10 di questi controlli diedero risultato positivo per il bacillo di Koch; in 2 di questi si potè in seguito stabilire l'esistenza di una tubercolosi polmonare. Gli altri 8 erano clinicamente e radiologicamente indenni da tubercolosi. Inoltre in 36 malati le prove vennero prese due volte; in 17 casi erano tutte 2 negative; in 18 casi una positiva ed una negativa.

Ancora F. Corelli ha voluto controllare i lavori di Löwenstein praticando l'emocultura in 14 casi con 4 polisierositi acute, 2 tubercolosi polmonari ulcerose, 2 meningiti tubercolari, 2 morbi di Pott, 2 osteoartriti tubercolari, 1 tubercolosi miliarica ed 1 tubercolosi oculare, tutte le semine risultarono negative.

Nel complesso le ricerche di controllo ai risultati di Löwenstein fin'ora praticate dai vari autori, che si sono rigidamente attenuti alla tecnica da esso suggerita, pur convenendo sulla bontà dei mezzi culturali consigliati dall'A. tedesco per la cultura del bacillo tubercolare, non hanno confermato le alte percentuali di positività da esso ottenute, anzi dimostrano la rarità del reperto positivo del bacillo nelle varie forme tubercolari e la quasi costante negatività nel reumatismo articolare acuto.

Data tale discordanza di risultati ed allettati dall'importanza dell'argomento, anche noi abbiamo voluto intraprendere delle indagini di controllo alle ricerche del Löwenstein seguendo scrupolosamente la tecnica da esso proposta.

Tecnica di preparazione dei terreni. — La preparazione dei terreni di cultura proposti dal Löwenstein non presenta particolari difficoltà. Onde avere un terreno sempre fresco è consigliabile di preparare pochi tubi per volta.

Si prepara la soluzione seguente: fosfato monopotassico gr. 4, solfato di magnesio gr. 0,4, citrato di magnesio gr. 1, asparagina gr. 6 si aggiungono 20 gr. di glicerina e si porta ad 1 litro con acqua distillata. Ad ogni 120 gr. di questa soluzione si aggiungono 6 gr. di fecola di patate, si tiene a bagno maria per 2 ore, si lascia raffreddare a 50°, indi si aggiungono 4 uova precedentemente sbattute in un pallone sterilizzato contenente palline di vetro, e 10 cmc. di una soluzione al 2 % di rosso-congo sterilizzata. Si filtra attraverso garza, si distribuisce in tubi e si sterilizza ad 80° per 1 ora 3 giorni di seguito.

In un secondo tempo Löwenstein propose una modificazione del suo primo terreno; questo secondo terreno ha la seguente composizione: fosfato monopotassico gr. 1, citrato di sodio gr. 1, solfato di magnesio gr. 1, asparagina gr. 3, glicerina gr. 60; acqua distillata quanto basta fino a 1000 cmc.

Ad ogni 150 cmc. della soluzione si aggiungono 6 gr. di fecola di patate, si scioglie a bagnomaria, si raffredda a 50° indi si aggiungono 4 uova intere ed il tuorlo di un quinto, si agita, si aggiungono 5 cmc. di soluzione sterile di verde di malachite, si filtra, si distribuisce in tubi e si sterilizza come nel primo terreno.

I terreni di cultura così preparati vanno poi tenuti in termostato a 37° per 24 ore onde controllare la sterilità.

I tubi dopo l'innesto vanno sigillati con paraffina (o ceralacca) onde evitare l'evaporazione dell'acqua di condensazione ed il diseccamento del terreno.

Controllo dei terreni. — Onde provare la sensibilità dei terreni di Löwenstein abbiamo praticato su di essi numerosi innesti di bacilli tubercolari tipo umano, prelevandoli da culture su patate. I tubi seminati dimostrarono uno sviluppo già dopo 6-8 giorni, il quale dopo 15-20 giorni appariva assai rigoglioso. Del pari tubi di cultura innestati con soluzioni più o meno diluite di bacilli tubercolari dimostrarono sviluppo di colonie rigogliose dopo 18-20 giorni di termostato. Da queste prove preliminari ritraemmo la convinzione che i terreni proposti dal Löwenstein potessero considerarsi come ottimi mezzi culturali per il bacillo tubercolare, ed in ispecial modo il terreno modificato.

Tecnica dell'innesto del sangue. — Anche per il trattamento del sangue da innestare seguimmo fedelmente la tecnica indicata dal Löwenstein. Per il prelevamento del sangue dalle vene del braccio dell'ammalato ci servimmo di siringhe Tursini della capacità di 10-15 cmc.

Il sangue veniva raccolto in provette sterili contenenti 2-3 cmc. di soluzione sterile al 10 % di citrato di sodio, onde evitare la coagulazione, e sottoposto alla centrifugazione. Il plasma sovrastante veniva allontanato mediante pipetta sterile, ed il sedimento veniva mescolato bene con una soluzione sterile di acido acetico al 3 % in acqua distillata per ottenere l'emolisi delle emazie; la sospensione veniva centrifugata a lungo, il liquido sovrastante allontanato, il sedimento veniva lavato ulteriormente con acqua distillata sterile, agitando bene e poi centrifugando; indi il sedimento a mezzo di una pipetta sterile veniva seminato sul terreno.

In tutti i casi dopo questa prima semina si aggiungeva al sedimento 2 cmc. di una soluzione di acido solforico al 10 %, si agitava, si centrifugava, si decantava l'acido, si lavava un'altra volta il sedimento con l'acqua distillata sterile e si praticava un nuovo innesto con questo materiale. I tubi innestati venivano sigillati con paraffina, tenuti quando era necessario per 1-2 giorni orizzontalmente e poi verticalmente in termostato a 37° per un lungo periodo di tempo, variante fra 40 e 60 giorni, attendendo lo sviluppo delle colonie. Dopo di che con il materiale sviluppato o sospetto si allestivano dei preparati che venivano colorati con il metodo di Ziehl-Nielsen per la ricerca del bacillo di Koch e si praticavano nuovi innesti.

Le nostre indagini si limitarono a casi di malattia tubercolare ed a casi di reumatismo articolare acuto.

Praticammo l'emocultura in 30 soggetti affetti da tubercolosi nelle diverse forme, e cioè:

Tubercolosi polmonare	9 casi
Pleurite tubercolare	6 »
Peritonite tubercolare	4 »
Polisierosite tubercolare	2 »
Meningite tubercolare	2 »
Tubercolosi articolare	2 »
Tubercolosi ossea	2 »
Tubercolosi cutanea (lupus eritematoso) . .	2 »

Inoltre praticammo l'emocultura in 6 casi di reumatismo articolare acuto, di cui 5 in atto ed uno in convalescenza, ed in un caso di eritema nodoso.

I risultati ottenuti non sono stati molto incoraggianti. Dai 6 casi di reu-

matismo articolare acuto (complessivamente 18 innesti) e dal caso di eritema nodoso (4 innesti) non ottenemmo traccia alcuna di sviluppo in cultura.

Dei 30 casi di tubercolosi (complessivamente 98 innesti) in un solo tubo di cultura, innestato con sangue di individuo affetto da tubercolosi polmonare aperta, febbrile, con numerosi bacilli di Koch presenti nello sputo, ottenemmo sviluppo di piccole colonie di bacilli tubercolari, rivelatesi tali con la colorazione di Ziehl-Neelsen, con gli ulteriori trapianti e con la inoculazione alla cavia.

Riassumendo le nostre ricerche dobbiamo concludere che, benchè il terreno di Löwenstein ben si presti allo sviluppo del bacillo tubercolare, l'emocultura praticata in 30 individui tubercolari ha dato in un solo caso esito positivo (3,33 % di positività), mentre in sei reumatici ed in un caso di eritema nodoso ha dato costantemente esito negativo.

Questi risultati, mentre in genere concordano con le ricerche di controllo della maggior parte degli autori sopra citati, contrastano in modo evidente con i risultati ottenuti dal Löwenstein, nè è facile trovare una spiegazione di tale discordanza, perchè tanto da parte nostra quanto da parte degli altri autori è stata fedelmente eseguita la tecnica indicata.

La scarsità dei risultati positivi ottenuti non rispecchia necessariamente l'effettiva condizione esistente nei tubercolotici; noi possiamo ammettere che in tutte le forme di tubercolosi si manifestino delle poussées bacillari nel sangue, e lo dobbiamo ammettere in base ai criteri clinici rilevati dallo stesso Löwenstein. In via di ipotesi si può anche con questo autore pensare alla frequente esistenza di una bacillemia tubercolare cronica; essa però non risulta dimostrata nè dalle nostre ricerche nè da quelle degli altri autori che pur hanno impiegato il metodo di Löwenstein. La negatività delle indagini più che escludere la presenza del bacillo nel sangue, ci dice la difficoltà di ottenerlo in cultura coi mezzi fino ad oggi a nostra disposizione.

La conclusione è che neanche il terreno e la tecnica proposta dal Löwenstein, nonostante i risultati brillanti vantati da questo autore, risolvono la questione tanto dibattuta della bacillemia tubercolare.

RIASSUNTO.

L'A., adoperando il terreno di cultura e la tecnica proposta dal Löwenstein, ha studiato la possibilità d'isolare dal sangue di individui affetti da forme cliniche varie di tubercolosi in periodi diversi ed in malati colpiti da infezione reumatica, il bacillo di Koch.

In 30 casi di tubercolosi si è ottenuta una sola emocultura positiva.

In 7 casi d'infezione reumatica l'emocultura è stata costantemente negativa.

Dalle ricerche di controllo personali e da quelle praticate fin'ora da altri sperimentatori si può concludere che:

1) i risultati positivi ottenuti adoperando il metodo di Löwenstein per isolare dal sangue il bacillo di Koch, sono ben lontani dall'alta percentuale di casi positivi ottenuti dall'autore tedesco;

2) la negatività delle indagini, per quanto riguarda la tubercolosi più che escludere la evenienza di una bacillemia tubercolare, dimostra a nostro avviso la difficoltà di poter isolare dal sangue e di ottenere in cultura il bacillo di Koch con i mezzi fino ad oggi conosciuti.

BIBLIOGRAFIA.

BEZANÇON, GRIFFON e PHILIBERT. Bull. Soc. Biol., 10 gen. 7 e febbr. 1903.
BERNARD L. e DESBUQUOIS. Rev. tub., vol. 10, pag. 530, agosto 1929.
BERNARD L., DEBRÉ et BARON. Soc. Bull. d'études scientifiques sur la tub., nov. 1912.
BERRY. Journ. of inf. diseases, pag. 162, 1914.
CRAMPON C. Rend. Soc. Biol., vol. 86, pag. 43, 1922.
CORELLI F. Minerva Medica, 11 febbr. 1932.
DOMINGO P. C. R. Soc. de Biol., 7 nov. 1931.
DETTLING H. Münch. med. Wochenschr., n. 14, 1932.
ELSOESSER. Beitr. zur klin. du tub., vol. 26, pag. 367, 1913.
EDERLE W. e KRIECH. Deutsche med. Wochenschr., pag. 7, 1932.
FRAENKEN. Congrès du Royal Inst. of Publ. Health, Berlin, 1912.
FISCHER. Zeitschr. f. Hyg., vol. 78, pag. 253, 1916.
ID. Zeitschr. f. tub., vol. 58, fasc. 4/6, pag. 331, 1930.
GIANNETTI D. Boll. Istituto Mil., fasc. 8, agosto 1931.
HOLM. Acta tuberc. Scandinavica, vol. 6, fasc. 1, 1932.
HILGERMANN e LOSSEN. Deutsch. med. Wochenschr., pag. 895, 1912.
HOPSTOCK e SELIGMANN. Zeitschr. f. Hyg., vol. 76, pag. 77, 1913.
ISCHIYARA. Zeitschr. tub., vol. 38, pag. 86, 1924.
JOUSSET A. Soc. med. Löp., 9 genn. 1903.
KONIG R. *Die tuberkulose der Knochen*, 1888.
KURASHIGE. Zeitschr. f. Tuberk., vol. 18, fasc. 4, 1911 e ibid., vol. 19.
KENNERKNECHT K. Beitrage zur Klinik d. tub., vol. 23, pag. 265, 1912.
KRAUSE. Zeitschr. f. Tuberk., vol. 17, pag. 436, 1911.
KLEMPERER F. Zeitschr. f. klin. Med., vol. 80, pag. 82, 1914.
KOCH F. Deutsche med. Wochenschr., pag. 90, 1932.
KOWRAD J. Wiener klin. Wochenschr., n. 14, 1932.
KISSMEYIER e LOEWENSTEIN. Münch. med. Wochenschr., n. 16, 1932.
LIEBERMEISTER. Mediz. Klinik, pag. 1018, 1912.
LUDKE H. Wien. kl. Wochenschr., XIX, 1906.
LOEWENSTEIN. Zeitschr. f. tub., vol. 42, fasc. 3, 1925.
ID. Deutsch. med. Wochenschr., n. 24, 1930;
ID. Münch. med. Wochenschr., n. 36, 1930.
ID. Deutsch. med. Wochenschr., n. 39, 1930.
ID. Kongress f. Kinderheilk., Stockolm, 1930.
ID. Deutsch. med. Wochenschr., n. 7, 1931.
ID. Münch. med. Wochenschr., n. 7, 1931.
ID. Ibid.; Klinischer Wochenschr., 23 maggio 1931.
ID. Ibid., n. 26, 1931.
LOEWENSTEIN e REITTER. Wiener kl. Wochenschr., n. 10, 1932.
MACCHIORO. Riv. Pat. e Clin. tbc., n. 3, 1929.
MANU J., JONESCO e STEFANESCO. Presse Méd., pag. 1808, 9 dic. 1931.
OEKONOMOPOULO, PAPANIKOLAON e JOANNIDES. Zeitschr. f. tuberk., vol. 63, fasc. 5, 1932.
POPPER L. Deutsche med. Wochenschr., pag. 82, n. 3, 1932.
ROSEMBERGER R. C. Amer. Journ. of Med. Sciences, pag. 267, 1909, e New-York med. Journ., 19 giugno 1909.
ROSENBERG E. Münch. med. Woch., n. 8, 1913.
RUMPH. Ibid., n. 36, 1912.
RAUSTROM. Deutsch. med. Wochenschr., n. 15, 1912.
RIST A., DELILLE L., BRUHL. Société d'études scientifiques sur la tub., aprile 1913.
SCHNITTER. Deutsche med. Wochenschr., n. 35, pag. 1566, 1909.
SUSUKI e TAKAKI. Centralbl. f. Baket. Orig., vol. 61, pag. 149, 1912.
STURM. Beitr. z. Klinik d. tub., vol. 21, pag. 239, 1911.
SAENZ A. C. R. Soc. de Biol, 11 luglio 1931.
SCHWABACHER M. Lancet, pag. 1130, 23 maggio 1931.
SIGON M. Minerva Medica, vol. 11, n. 44, 3 nov. 1931.
SCHREINER K. Wiener klin. Wochenschr., n. 16, 1932.
THOYER. Rev. tuberc., vol. 10, pag. 536, agosto 1929.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. A. ZERI.

Sull'opportunità dell'impiego delle sostanze ad azione adrenalinosimile in particolari condizioni di collasso circolatorio

per il dott. VITTORIO SERRA, assistente.

Nel corso del coma diabetico, accanto ai sintomi classici del respiro grosso di Kussmaul, del sopore profondo, dell'alito acetonico, ecc., si osservano talora, molto spesso anzi secondo Ehrmann, dei segni più o meno manifesti di insufficienza circolatoria: polso piccolo, frequente e molle, ipotensione molto marcata e talora progressiva, raffreddamento e cianosi delle estremità e fenomeni vasomotorii della cute, associati ad un senso di profonda astenia.

La conoscenza di questi fenomeni risale a Frerichs e Naunyn (1895) i quali distinsero allora con il nome di « Coma cardiovascolare » una forma atipica di coma diabetico, caratterizzata appunto da sintomi gravissimi e talvolta mortali di insufficienza del circolo.

Secondo questi Autori il meccanismo di questa sindrome circolatoria doveva ricercarsi in una insufficienza acuta del miocardio (Herztod); e questa loro ipotesi « centrale » ha avuto anche in seguito qualche sostenitore.

Infatti von Noorden, Frank e, più recentemente St. Lorant (1926) hanno ammesso che l'insufficienza circolatoria rappresenti la causa più frequente di morte per i diabetici caduti in coma, anche se curati opportunamente con l'insulina; il cuore sarebbe gravemente danneggiato da quel profondo perturbamento dell'utilizzazione degli idrati di Carbonio che costituisce la base stessa del coma (Lorant) e i disturbi del circolo avrebbero pertanto un origine centrale.

Ma altri Autori hanno preferito dare, nell'interpretazione di questi fenomeni, un'importanza maggiore all'elemento periferico, cioè al fattore vasale propriamente detto.

Già Ehrmann aveva sostenuto l'ipotesi di una intossicazione da corpi chetonici dei centri della regolazione vasomotoria; e, più recentemente, Von Neergard, Strauss e Wiechmann si sono espressi in questo senso.

Von Neergard ha osservato anch'egli che la metà dei comatosi muore per insufficienza circolatoria, ma vede in questa insufficienza l'espressione di un vero e proprio cedimento dei vasi periferici, delle arteriole c, sopratutto, dei capillari nel loro tratto intermedio tra ansa arteriosa ed ansa venosa. Anche

lo Strauss parla di una ipotonia del circolo periferico e l'attribuisce ad un esaurimento del sistema cromaffine, onde non esita a porre il « collasso diabetico » sullo stesso piano di quelli che si osservano nelle malattie infettive (tifo), negli stati settici e, in genere, in tutte le manifestazioni più o meno evidenti di iposurrenalismo; recentemente, infine, anche Wiechmann (1931) si è dichiarato propenso ad accettare un'interpretazione prevalentemente « periferica » del collasso diabetico.

Le ricerche sulla fisio-patologia dei capillari cutanei nel diabetico portano degli argomenti in sostegno di questo modo di vedere; Weiss, Jürgensen e Carusi hanno osservato che in questi malati il tratto intermedio dell'ansa capillare alla piega dell'unghia è assai dilatato, e che anche il tratto venoso ha un calibro abnormemente aumentato; questo aspetto, verificantesi all'infuori di qualsiasi stasi o disturbo di circolo, è stato interpretato come l'espressione di una dilatazione attiva dei capillari.

Landerer e Krauss, studiando la pressione dei capillari nel diabetico, l'hanno trovata molto bassa; indice questo, secondo loro, di uno sfiancamento delle pareti vasali; infine un allievo di Müller, il Gänsslen, ha dimostrato che nel diabetico la permeabilità capillare è fortemente aumentata.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze sul significato delle modificazioni della forma e della funzione dei capillari, noi vediamo nella particolare struttura di questi, nell'aumento della loro permeabilità e nel basso livello della loro pressione, i segni più caratteristici di uno stato di ipotonia di codesti vasi; questo conferma le ipotesi di v. Neergard e di Strauss e costituisce, come si è detto, un argomento di una certa importanza in favore di una interpretazione periferica dei disturbi di circolo nel diabete.

Anche a noi è stato dato di osservare, qualche mese fa, un complesso di sintomi circolatorii gravi nel corso di un coma diabetico: si trattava di una giovane donna di 16 anni, accolta nel nostro Istituto il 3-XI-1931 in stato comatoso; la frequenza del polso (intorno ai 150), la ipotensione marcatissima e progressiva (da 100-60 il 3-XI, la pressione cadde sino a 60-40 il 6-XI) l'aspetto ippocratico del volto, la cianosi delle labbra, il raffreddamento delle estremità, parlavano per uno stato di collasso grave, così come siamo soliti vederli nelle forme settiche ed infettive; nè la netta dilatazione dell'orecchietta destra (debordamento dell'ottusità cardiaca di circa un dito e mezzo dalla marginosternale di destra) disturbava tale ipotesi, giacchè sappiamo che il cuore non è estraneo al meccanismo del collasso, pur non essendone interessato che secondariamente e per riflesso.

Malgrado un'energica cura insulinica per cui la glicemia (4,07 ‰) diminuì rapidamente e la chetonuria scomparve, i fenomeni cardiovascolari si protrassero a lungo, cedendo solo a poco a poco e con grande stento.

Le caratteristiche cliniche della sintomatologia vasale ed il suo persistere malgrado il netto miglioramento delle altre condizioni comatose e il largo uso dell'insulina riavvicinano questo nostro caso a quelli descritti da v. Neergard e da Lorant; anche in questi il polso era assai frequente (intorno ai 140) e la pressione arteriosa bassa (106-80-70 di massima); tutto il quadro era dominato da un senso subbiettivo di stanchezza mortale.

L'interpretazione del meccanismo dei disturbi circolatorii che accompagnano il coma diabetico è una questione ancora aperta, e piena di attrazione;

giacchè le nuove conoscenze dell'importanza del metabolismo del glicogeno per la normale funzione della fibra miocardica e dell'influenza dell'acidosi sulle modificazioni del tono vasale periferico (Eppinger) sembrano aprire nuove ed interessanti vie di indagine e di interpretazione.

Ma un lato di questo problema attira in modo particolare la nostra attenzione e ha dato appunto origine al presente lavoro: la sua cura.

L'insulina che fa rapidamente regredire i fenomeni più salienti del coma non ha alcuna influenza sulle manifestazioni vasali che, l'abbiam visto, persistono anche quando quelli sono scomparsi, e talora anzi seguitano ad aggravarsi; del resto ciò si spiega ricordando che l'insulina esercita sì un'azione circolatoria, ma in senso ipotensivo e vasodilatatore, del tutto opposto cioè a quanto in questo caso (Klemperer, Sammartino e Liotta, ecc.) sarebbe terapeuticamente utile e desiderabile; tutt'al più l'insulina potrebbe giovare indirettamente combattendo lo stato di acidosi che ha determinato l'ipotonia capillo-venulare (Bürger).

I medicamenti ad azione centrale, come la digitale, si sono dimostrati insufficienti a dominare da soli la situazione ed a riprendere il controllo del circolo; l'esperienza fattane dai precedenti Autori lo ha chiaramente dimostrato.

Il problema della cura ha destato quindi un interesse sempre rinnovato, giustificando varii tentativi terapeutici, come ad es. quello dello Strauss che ha sperimentato l'uso di un suo preparato, la Digitocrine, composto di digitale, caffeina e stricnina, ottenendone discreti risultati.

Le nuove vedute sul significato « periferico » del collasso diabetico non hanno aperto nuove vie alla terapia, chè, anzi, l'hanno condotta, si può dire, ad un punto morto.

Secondo le più moderne vedute (Bergmann, Vollheim, Holzbach) il collasso consiste fondamentalmente in una difettosa distribuzione della massa circolante, per cui il sangue affluisce alla periferia, ristagnando o circolando lentissimamente in quelle vie accessorie, i cosidetti « depositi sanguigni » (il fegato, la milza e il plesso sottopapillare della cute), che si sono lasciati enormemente dilatare per la perdita di tono dei loro vasi: allora la massa circolante diminuisce, la quantità di sangue che nell'unità di tempo giunge al cuor destro è minore della norma e minore si fa il volume minuto lanciato dal ventricolo sinistro nell'aorta; così in un secondo tempo, ma solo in un secondo tempo, l'elemento centrale (cuore) aggiunge la sua nota a quello periferico (vasi).

La cura del collasso mira necessariamente a ristabilire la normale circolazione del sangue, ovviando alla sua difettosa distribuzione col restituire ai vasi periferici il loro tono ed il loro calibro, svuotando i depositi sanguigni e riconducendo in circolo le masse stagnanti alla periferia; per far questo occorre agire sui vasi e nessun farmaco ha azione periferica più energica dell'Adrenalina.

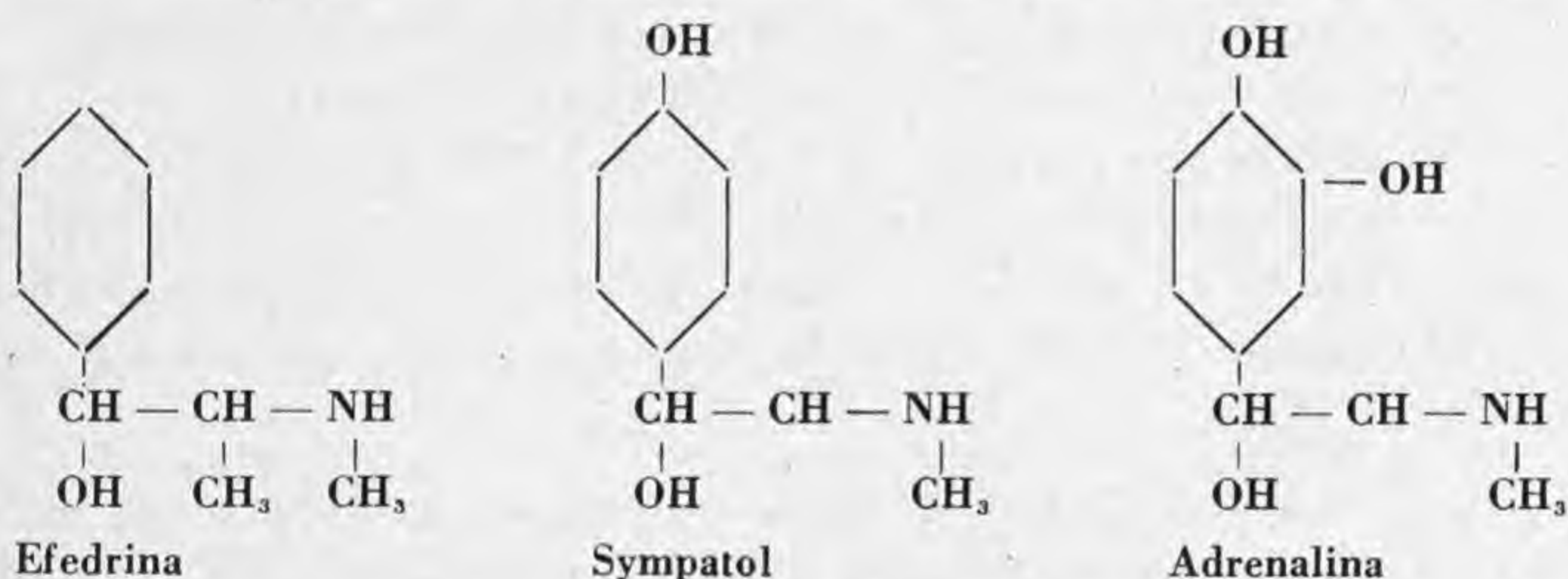
Ma qui appunto è il punto morto della questione terapeutica, perchè l'adrenalina — come è noto — mobilizza il glicogeno del fegato, dei muscoli e persino del tessuto adiposo sottocutaneo, mentre d'altra parte ostacola l'utilizzazione dello zucchero circolante da parte dei tessuti periferici, e forse anche esercita un'azione inibente sulla funzione delle isole di Langherans; è

quindi illogico e pericoloso l'utilizzarla come mezzo abituale di cura nel collasso dei diabetici.

Tuttavia, nelle forme particolarmente gravi, Wiechmann ritiene che il suo uso sia giustificato, e anche Lorant e Strauss l'hanno talvolta somministrata; ora, l'esperienza di questi Autori mi sembra veramente istruttiva, perchè prescindendo dal danno arrecato al già turbato metabolismo degli idrati di carbonio, l'azione esplicata dall'adrenalina sulle condizioni generali dei comatosi è stata certamente efficacissima; col risalire della pressione, i pazienti sono usciti dal loro torpore, e si sono sentiti sollevati da quel senso di stanchezza mortale che prima li abbatteva; il miglioramento delle condizioni subbiettive è stato ogni volta veramente sorprendente. Evidentemente è solo ammettendo il carattere prevalentemente periferico delle manifestazioni circolatorie che ci si può spiegare il perchè del preciso e costante effetto di questo farmaco che ha un'azione così tipicamente vasale.

Anche l'altra sostanza ipertensiva e vasocostrittrice, la pituitrina, aumenta nettamente, come è noto, il tasso glicemico.

In base a queste considerazioni io ho pensato che valesse la pena di ricercare sistematicamente l'azione, ad un tempo sulla pressione arterioso e sulla glicemia, di quelle sostanze, naturali o sintetiche, che possiedono un'attività « adrenalinosimile »: l'Efedrina, l'Efetonina, e il Sympatol.

```
                          OH               OH
                          |                |
     /\                  /\               /\
    |  |                |  |             |  |— OH
     \/                  \/               \/
     |                   |                |
     CH — CH — NH        CH — CH — NH     CH — CH — NH
     |    |    |         |         |      |         |
     OH   CH3  CH3       OH        CH3    OH        CH3
  Efedrina              Sympatol         Adrenalina
```

(Da TIEFENSEE: *Münch. Med. Woch.*, 43, 1931).

L'*Efedrina*. — L'Efedrina è l'alcaloide dell'Ephedra Vulgaris, conosciuta in Cina già da lunghissimo tempo; la sua costituzione chimica (assenza di due idrossili e aggiunta di un radicale CH_3) (v. tabella) e la sua azione farmacologica la riavvicinano all'Adrenalina. Infatti le ricerche di numerossimi Autori (Chen con Schmidt e Merk, Christensen e Foged, Curtis, Emde, Euler e Lilienstrand, Ghrist e Brown, Gotz, Greenbaum, Gradinescu e Marcu, Guidi. Haintz, Hoekstra e Revers, Houssay e Molinelli, Jansen, Kreitmair, Mehes e Kokas, Nagel, Pak, Yung e Read, Rowe, Rudolf e Stoicescu, Schaumann, Takacs, Tiefensee, Yano e molti altri) (1), hanno dimostrato che: 1) L'Efedrina eleva la pressione sanguigna, in maniera meno intensa ma più durevole dell'Adrenalina; 2) aumenta il tono dei vasi periferici; 3) conserva la sua azione anche se somministrata per bocca Per queste sue azioni essa è stata adoperata con successo nella cura degli stati asmatici, degli chocs anafilattici, dei collassi vascolari, delle eruzioni di orticaria, delle malattie allergiche, in tutti quei casi insomma in cui occorra un'azione costrittrice e tonizzante del circolo periferico.

---

(1) La bibliografia del lavoro di CHEN e SCHMIDT (1930) conta 500 citazioni.

Per quanto riguarda le modificazioni del tasso glicemico, non regna l'accordo tra i varii Autori; su questo, che è il punto più importante delle nostre ricerche, torneremo in seguito più ampiamente.

Anche nella interpretazione del suo meccanismo di azione non regna l'accordo; secondo Pak, infatti, l'Efedrina agirebbe esclusivamente sulle fibre muscolari, giacchè l'ergotamina che paralizza le terminazioni nervose del Simpatico non ha alcuna influenza su di lei; secondo Curtis invece si tratterebbe di un'azione simpatica; secondo Mehes e Kokas, e Benigni, entrambe le azioni sarebbero contemporaneamente presenti.

L'Adrenalina non sarebbe estranea all'azione esplicata dall'Efedrina, nel senso che quest'ultima stimolerebbe la secrezione dei surreni (Guidi, Houssay e Molinelli, Gradinescu) o sensibilizzerebbe i vasi alla sua azione (Hildebrandt e Mugge).

Concludendo l'Efedrina è una sostanza ad azione simile a quella dell'Adrenalina, ed ha fondamentalmente le sue stesse indicazioni.

L'Efetonina. — Lo stesso si può dire di questo composto sintetico, ottenuto dai Laboratorii Merck; si tratta, in fondo, di una Efedrina otticamente inattiva, e, precisamente, di un cloridrato di fenilmetilaminopropanolo (Kreitmair). Secondo alcuni Autori la sua azione ipertensiva sarebbe meno intensa e durevole di quella dell'Efedrina (Euler e Lilienstrand, Hochrein e Keller, Launoy e Nicolle e Schaumann), mentre secondo altri (Kreitmair, Holzbach) non esisterebbe tra le due sostanze differenza alcuna.

Le sue indicazioni sono pertanto le stesse di quelle dell'Efedrina: l'asma, il collasso vasale postoperatorio (Gotz, Elias) o settico-infettivo (Lewy), le malattie allergiche (Taterka e Kisch), le manifestazioni di vagotonismo come il mal di mare (Thimm) e così via; anche la sua azione sulla glicemia è discussa (v. in seguito).

Il Sympatol. — È questo un prodotto sintetico, e precisamente un cloridrato di fenilmetilamminoetanolfenolo, che si distingue dall'Adrenalina e dall'Efedrina per alcune particolarità della sua struttura chimica (assenza di un idrossile in posizione-meta dell'anello).

La sua azione è essenzialmente periferica e ricorda quella delle due sostanze prima citate (Bier, Euler e Lilienstrand, Kuschinsky) pur essendo blanda e durevole; ma non è senza influenza anche sul miocardio, poichè stimola il cuore isolato, provocandovi un'eccitazione inotropa, positiva (Lasch) ed, elevando l'afflusso venoso, aumenta il volume minuto del cuore (Hochrein e Keller).

Quest'ultimo fenomeno però è solo una conseguenza dell'azione vasale, perchè dipende dall'aumentato afflusso del sangue al cuor destro nell'unità di tempo in seguito all'azione svolta sul circolo periferico e sulle vene.

Ricerche personali.

Con queste tre sostanze io ho praticato delle ricerche in serie, su un gruppo di 14 soggetti, sani o convalescenti avanzati di malattie non gravi, e tutti senza alterazioni del metabolismo degli idrati di carbonio.

In ognuno di questi soggetti io ho praticato, alla distanza di un giorno l'una dall'altra, una iniezione intramuscolare di adrenalina, una di efedrina e una di efetonina; in 6 soggetti, anche una di Sympatol.

In ogni soggetto la pressione venne misurata con l'apparecchio di Braun-Katz e seguendo il metodo vibro-palpatorio; la glicemia venne misurata con il micrometodo di Bang. Le modificazioni della pressione furono seguite sino a che i valori non furono tornati alla norma; la glicemia fu misurata prima dell'iniezione e mezz'ora, un'ora, due ore e tre ore dopo di questa.

Per le esperienze fu usata l'Adrenalina dell'Istituto Terapeutico Romano, l'Efedrina e l'Efetonina della Casa Merck e il Sympatol della Casa Boehring di Amburgo; le dosi usate furono di 1 mmg. per l'adrenalina, di g. 0,05 per l'Efedrina e l'Efetonina e di 0,06 per il Sympatol.

CASO I. — L. Francesco. Soggetto normale. Peso Kg. 61.

Prova dell'Adrenalina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,45	105-60	1,07
6,47	Iniez. di 1 mmgr. di Adr.	
6,49	150-75	—
6,51	160-80	—
6,53	180-85	—
6,55	175-100	—
6,57	155-85	—
6,59	—	—
7 —	150-75	—
7,03	150-80	—
7,05	150-80	—
7,10	150-80	—
7,15	145-80	1,60
7,20	130-70	—
7,30	130-70	—
7,40	125-70	—
7,45	120-65	1,42
7,50	110-60	—
8,45	105-60	0,89
9,45	105-60	1,03

Prova dell'Efedrina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,39	110-60	0,92
6,41	Iniez. gr. 0,05 di Efedrina	
6,43	110-60	—
6,45	125-75	—
6,47	135-75	—
6,49	140-75	—
6,51	140-75	—
6,55	140-75	—
7 —	145-75	—
7,05	140-70	—
7,10	135-70	1,14
7,20	135-70	—
7,30	135-70	—
7,40	130-70	1,28
7,50	130-70	—
8 —	130-70	0,75
8,40	125-65	0,90
9,40	125-60	0,91

Prova dell'Efetonina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,05	120-65	0,72
6,10	Iniez. gr. 0,05 di Efetonina	
6,12	125-65	—
6,14	125-70	—
6,16	130-75	—
6,18	135-75	—
6,20	135-75	—
6,22	135-75	—
6,24	135-75	—
6,26	130-75	—
6,28	130-70	—
6,30	135-75	—
6,32	135-70	—
6,34	135-70	—
6,38	130-70	1,29
6,40	130-70	—
6,50	125-65	—
7 —	120-60	—
7,05	120-60	0,70
8,05	—	0,60
9,05	—	0.70

Prova del Sympatol.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,35	110-65	0,72
6,40	Iniez. gr. 0,06 di Sympatol	
6,42	135-70	—
6,44	130-70	—
6,46	125-70	—
6,48	120-65	—
6,50	120-65	—
6,52	115-60	—
6,54	115-60	—
6,56	115-60	—
6,58	112-60	—
7 —	112-60	—
7,05	112-60	—
7,35	—	0,92
8,35	—	0,78
9,35	—	0,70

Caso II. — D'Am. Guglielmo, anni 19, convalescente da una forma lieve di influenza. Peso Kg. 59.

Prova dell'Adrenalina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,20	125-65	1,35
6,25	Iniez. 1 mmgr. di Adr.	
6,27	160-75	—
6,29	175-80	—
6,31	205-95	—
6,33	210-100	—
6,35	210-100	—
6,37	205-100	—
6,39	205-100	—
6,41	205-100	—
6,43	200-95	—
6,45	190-95	—
6,50	185-85	1,78
6,55	175-80	—
7 —	165-75	—
7,10	140-60	—
7,15	120-60	—
7,20	—	1,92
8,20	—	1 —
9,20	—	1,30

Prova dell'Efedrina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,40	115-70	0,90
6,45	Iniez. gr. 0,05 di Efedrina	
6,47	120-70	—
6,50	135-70	—
6,52	135-80	—
6,54	135-80	—
6,56	140-85	—
6,58	145-95	—
7 —	145-90	—
7,02	145-90	—
7,04	145-90	—
7,06	145-85	—
7,10	145-90	1,10
7,12	140-90	—
7,14	140-90	—
7,16	140-90	—
7,18	140-90	—
7,20	140-90	—
7,40	—	1,17
8,40	—	1,25
9,40	—	1,94

Prova dell'Efetonina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,10	115-60	0,90
6,15	Iniez. gr. 0,05 di Efetonina	
6,17	120-70	—
6,19	120-70	—
6,21	122-70	—
6,23	130-75	—
6,25	130-75	—
6,27	130-75	—
6,30	130-75	—
6,35	130-70	—
6,40	130-75	1,53
6,45	130-70	—
6,50	132-70	—
6,55	130-70	—
7 —	125-70	—
7,05	125-65	—
7,10	125-65	1,30
8,10	115-60	1,07
9,10	—	0,75

Prova del Sympatol.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
7 —	110-55	1,00
7,05	Iniez. gr. 0,06 di Sympatol	
7,08	110-55	—
7,10	120-55	—
7,12	120-60	—
7,14	115-60	—
7,16	115-65	—
7,18	113-60	—
7,20	112-60	—
7,22	112-60	—
7,24	115-55	—
7,26	110-55	—
7,28	110-55	1,17
7,30	—	—
8 —	110-50	0,98
9 —	—	1,00
10 —	—	1,02

CASO III. — Di G. Celesio, anni 21. Pleurite guarita. Peso Kg. 68.

Prova dell'Adrenalina.			*Prova dell'Efedrina.*		
Ore	Pressione arteriosa	Glicemia	Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,20	110-65	0,96	6,25	105-80	1,15
6,25	Iniez. 1 mmgr. di Adr.		6,30	Iniezione	—
6,28	120-75	—	6,32	110-65	—
6,30	135-75	—	6,34	120-80	—
6,32	150-90	—	6,36	125-90	—
6,34	155-85	—	6,38	135-90	—
6,36	170-90	—	6,40	135-90	—
6,38	170-95	—	6,42	135-85	—
6,40	165-95	—	6,44	135-85	—
6,43	165-85	—	6,46	130-85	—
6,45	160-85	—	6,48	130-80	—
6,48	160-85	—	6,50	140-85	—
6,50	160-80	0,90	6,52	135-80	—
6,55	150-75	—	6,55	135-85	1,30
7 —	145-70	—	7 —	120-75	—
7,20	120-60	1,68	7,25	105-60	1,02
8,20	110-50	1,14	8,25	—	0,90
9,20	—	0,95	9,25	—	0,85

Prova dell'Efetonina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia	Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
7 —	95-55	0,75	7,23	120-70	—
7,05	Iniezione	—	7,26	120-70	—
7,07	103-65	—	7,30	120-70	—
7,09	110-65	—	7,40	120-65	—
7,11	110-75	—	7,50	115-60	—
7,13	110-75	—	8 —	115-60	0,71
7,15	115-75	—	9 —	105-55	1,28
7,17	120-75	—	10 —	—	1,03
7,20	120-75	—	11 —	—	1,00

CASO IV. — P. Mario, anni 21. Pleurite in convalescenza. Peso Kg 71.

Prova dell'Adrenalina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia	Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,23	115-60	0,96	6,50	160-75	—
6,28	Iniezione	—	6,52	150-60	1,52
6,30	155-85	—	6,54	145-60	—
6,32	170-80	—	6,56	145-55	—
6,34	162-75	—	6,58	140-50	—
6,36	160-70	—	7 —	140-50	—
6,38	155-70	—	7,10	130-45	—
6,40	155-70	—	7,20	120-55	—
6,42	155-75	—	7,23	110-55	1,78
6,44	165-75	—	8,23	110-55	1,55
6,46	160-70	—	9,23	—	1,35
6,48	160-70	—	10,23	—	1,00

Prova dell'Efedrina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,20	105-55	0,90
6,25	Iniezione	—
6,27	150-70	—
6,29	140-70	—
6,31	145-60	—
6,33	145-65	—
6,35	145-65	—
6,37	155-70	—
6,40	155-65	—
6,43	150-65	—
6,45	150-70	—
6,50	145-60	0,90
6,55	143-60	—
7 —	140-65	—
7,10	145-65	—
7,20	135-65	1,30
8,20	125-60	0,88
9,20	120-60	0,90

Prova dell'Efetonina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,20	105-55	1,03
6,25	Iniezione	—
6,27	115-60	—
6,29	118-65	—
6,31	120-60	—
6,33	118-60	—
6,35	125-65	—
6,37	122-70	—
6,40	125-70	—
6,45	125-70	—
6,50	125-70	1,13
7 —	120-65	—
7,10	120-65	—
7,20	120-60	1,21
8,20	115-60	1,03
9,20	105-55	1,00

CASO V. — N. Vincenzo, anni 19. Lesione specifica del ginocchio. Peso Kg. 57.

Prova dell'Adrenalina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,25	100-60	0,96
6,28	Iniezione	—
6,30	100-60	—
6,32	100-60	—
6,34	100-60	—
6,36	110-65	—
6,38	120-65	—
6,40	125-60	—
6,42	130-70	—
6,44	155-75	—
6,46	160-75	—
6,48	160-75	—
6,50	170-80	—
6,53	170-80	1,35
7 —	160-70	—
7,10	140-65	—
7,20	130-60	—
7,23	125-55	1,56
8,23	100-50	1,30
9,23	—	1,07

Prova dell'Efedrina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,20	105-55	0,90
6,25	Iniezione	—
6,27	110-60	—
6,30	110-60	—
6,32	120-60	—
6,34	125-65	—
6,36	135-65	—
6,38	132-70	—
6,40	130-65	—
6,45	130-65	—
6,47	135-70	—
6,50	140-70	0,88
6,55	140-70	—
7 —	145-75	—
7,10	140-70	—
7,20	135-65	1,38
8,20	110-55	0,90
9,20	—	0,70

Prova dell'Efetonina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,15	105-55	1,07
6,20	Iniezione	—
6,22	105-55	—
6,24	120-55	—
6,26	120-55	—
6,28	122-60	—
6,30	120-60	—
6,35	122-60	—
6,38	122-60	—
6,40	125-60	—
6,45	130-65	—
6,50	130-65	—
6,55	125-60	1,34
7 —	115-55	—
7,10	115-55	—
7,15	115-55	1,20
8,15	105-55	1,18
9,15	—	1,07

CASO VI. — F. Pietro, anni 32. Ulcera gastrica. Peso Kg. 66.

Prova dell'Efedrina.			*Prova dell'Adrenalina.*		
Ore	Pressione arteriosa	Glicemia	Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,25	110-70	1,00	6,35	105-60	0,71
6,30	Iniezione	—	6,40	Iniezione	—
6,32	125-70	—	6,42	210-110	—
6,34	135-80	—	6,44	220-125	—
6,36	140-85	—	6,46	215-110	—
6,38	140-85	—	6,48	160-85	—
6,40	140-85	—	6,50	140-75	—
6,45	145-80	—	6,52	120-65	—
6,48	140-80	—	6,54	120-85	—
6,50	145-80	1,14	6,56	115-60	1,53
6,53	150-80	—	6,58	115-60	—
6,55	145-80	—	7 —	115-65	—
7 —	140-80	—	7,10	110-60	—
7,10	140-80	—	7,20	110-55	—
7,20	140-80	—	7,30	100-50	—
7,25	140-75	1,62	7,35	—	1,60
8,25	120-75	1,58	8,35	—	1,00
9,25	—	1,00	9,35	—	0,83
			10,35	—	0,80

Prova dell'Efetonina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia	Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
7,55	115-60	1,00	8,20	122-68	—
7,57	Iniezione	—	8,22	132-70	—
7,59	115-60	—	8,24	130-70	—
8 —	120-70	—	8,26	130-70	1,25
8,02	120-70	—	8,30	130-65	—
8,04	120-65	—	8,40	120-60	—
8,06	120-65	—	8,50	120-60	—
8,10	125-65	—	8,55	115-60	1,40
8,12	130-70	—	9,55	—	1,15
8,14	135-70	—	10,55	—	1,00
8,16	132-70	—			

CASO VII. — Nav. Vincenzo, anni 14. Influenza. Peso Kg. 45.

Prova dell'Adrenalina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia	Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,25	105-60	0,82	6,44	1357-0	—
6,28	Iniez. 5 ½ mmgr.	—	6,46	130-70	—
6,30	120-80	—	6,48	130-70	—
6,32	140-80	—	6,50	135-75	—
6,34	135-85	—	6,55	135-75	1,00
6,36	140-85	—	7 —	125-65	—
6,38	140-90	—	7,25	120-65	1,53
6,40	140-90	—	8,25	105-60	0,82
6,42	140-90	—	9,25	—	0,82

Prova dell'Efedrina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,40	105-60	0,90
6,45	Iniez. 5 ½ fiala	—
6,47	105-60	—
6,49	110-65	—
6,51	110-65	—
6,53	110-65	—
6,55	115-65	—
6,57	115-65	—
6,59	115-65	—
7 —	110-65	—
7,02	110-65	—
7,05	110-65	—
7,08	110-65	—
7,10	110-65	1,10
7,12	110-65	—
7,14	105-60	—
7,16	—	—
7,20	—	—
7,30	—	—
7,40	—	1,17
8,40	—	1,05
9,40	—	0,94
10,40	—	0,90

Prova dell'Efetonina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,40	105-55	0,90
6,45	Iniez. gr. 0,03	—
6,47	105-60	—
6,49	110-65	—
6,51	110-65	—
6,53	110-65	—
6,55	110-60	—
6,57	105-60	—
7 —	105-60	—
7,10	—	0,87
7,15	—	—
7,20	—	—
7,30	—	—
7,40	—	0,86
8,40	—	1,19
9,40	—	0,91
10,40	—	0,90

Caso VIII. — T. Ettore, anni 25. Reumatismo articolare lieve. Peso Kg. 68.

Prova dell'Adrenalina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,25	105-60	0,96
6,30	Iniezione	—
6,32	105-50	—
6,34	110-65	—
6,36	105-60	—
6,38	125-65	—
6,40	120-65	—
6,42	120-65	—
6,44	135-75	—
6,46	140-75	—
6,48	150-75	—
6,50	145-75	—
6,55	160-80	0,90
7 —	160-80	—
7,10	150-75	—
7,20	140-70	—
7,25	130-70	1,68
8,25	105-55	1,15
9,25	—	0,95
10,25	—	0,90

Prova dell'Efedrina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,30	95-55	0,70
6,35	Iniezione	—
6,40	110-60	—
6,43	105-60	—
6,45	110-60	—
6,48	110-60	—
6,50	110-65	—
6,55	110-65	—
6,58	110-65	—
7 —	110-65	0,82
7,03	120-70	—
7,05	120-70	—
7,10	125-70	—
7,20	130-70	—
7,30	140-75	1,42
8,30	140-75	0,70
9,30	130-70	0,70
10,30	100-60	0,73

Prova dell'Efetonina

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia	Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
7 —	95-50	0,83	7,25	125-75	—
7,05	Iniezione	—	7,28	130-75	—
7,07	108-63	—	7,30	130-75	0,71
7,09	110-65	—	7,40	130-75	—
7,11	115-75	—	7,50	125-70	—
7,13	120-75	—	8 —	120-70	1,53
7,15	125-75	—	9 —	118-70	0,90
7,20	120-75	—	10 —	115-65	0,83
7,23	125-75	—	11 —	100-55	0,85

Caso IX. — V. Sante. Influenza guarita. Peso Kg. 91.

Prova dell'Adrenalina.			*Prova dell'Efetonina.*		
Ore	Pressione arteriosa	Glicemia	Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,30	115-65	1,22	6,20	110-55	1,00
6,35	Iniezione	—	6,25	Iniezione	—
6,37	115-65	—	6,27	120-65	—
6,39	110-70	—	6,29	115-65	—
6,41	115-65	—	6,31	118-65	—
6,43	115-65	—	6,33	122-65	—
6,45	115-60	—	6,35	120-70	—
6,47	110-60	—	6,37	120-70	—
6,50	110-60	1,65	6,40	132-75	—
6,53	110-60	—	6,45	130-75	—
6,55	115-65	—	6.50	130-70	1,25
6,58	115-65	—	6,55	125-70	—
7 —	120-65	—	7 —	125-70	—
7,10	130-70	—	7,10	125-70	—
7,20	155-75	—	7,20	115-65	1,42
7,30	145-75	2,00	8,20	110-60	0,97
8,30	110-60	1,07	9,20	110-55	1,00
9,30	—	1,10	10,20	—	1,03
10,30	—	1,20			

Prova del Sympatol.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia	Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,25	100-55	0,89	6,48	105-60	—
6,30	Iniezione	—	6,50	105-60	—
6,32	100-55	—	6,55	105-55	1,17
6,34	105-60	—	7 —	100-55	—
6,36	105-60	—	7,10	100-55	—
6,38	108-62	—	7,20	—	—
6,40	105-60	—	7,25	—	0,97
6,42	105-60	—	8,25	—	0,70
6,44	105-60	—	9,25	—	0,85
6,46	100-65	—	10,25	—	0,90

CASO X. — M. Romolo. Pleurite secca. Peso Kg. 62.

Prova dell'Adrenalina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6 —	105-55	0,88
6,10	Iniezione	—
6,11	240-110	—
6,12	220-100	—
6,13	150-90	—
6,14	120-60	—
6,15	600-150	—
6,20	75-35	—
6,25	60-20	—
6,30	50-15	—
6,35	Sospesa la misura della pressione	
6,40	—	1,52
6,50	—	—
7 —	—	—
7,10	—	2,10
	(Sospesa la ricerca).	

Prova dell'Efedrina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6 —	105-50	0,89
6,15	Iniezione	—
6,17	110-60	—
6,19	120-60	—
6,20	120-60	—
6,23	125-65	—
6,25	125-65	—
6,30	125-65	1,32
6,35	130-65	—
6,40	135-65	—
6,45	140-70	—
6,48	140-75	—
6,50	145-75	—
6,55	140-70	—
7 —	145-70	1,78
7,10	145-75	—
7,15	145-75	—
7,20	140-70	—
8 —	—	1,61
8,20	130-65	—
9,20	120-60	0,90
10,20	—	0,90

Prova dell'Efetonina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,20	105-50	0,88
6,25	Iniezione	—
6,30	120-55	—
6,32	125-60	—
6,34	125-60	—
6,36	125-60	—
6,38	125-60	—
6,40	130-60	—
6,42	135-65	—
6,44	135-65	—
6,46	120-60	—
6,48	125-60	—
6,50	125-60	1,04
6,55	125-55	—
7 —	125-60	—
7,10	120-60	—
7,20	120-60	1,20
8,20	110-55	0,70
9,20	—	0,86
10,20	—	0,90

CASO XI. — S. Sesto. Malaria terzanaria benigna. Peso Kg. 65.

Prova dell'Adrenalina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6 —	110-50	0,93
6,10	Iniezione	—
6,11	130-70	—
6,13	130-70	—
6,15	130-70	—
6,18	135-70	—
6,20	135-70	—
6,22	135-70	—
6,24	140-70	—
6,26	140-70	—
6,28	140-70	—
6,30	140-70	1,13
6,40	135-65	—
6,50	130-65	—
7 —	120-60	1,93
7,10	110-55	—
7,20	110-50	—
8 —	—	1,62
9 —	—	0,98
10 —	—	0,80

Prova dell'Efedrina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,15	110-55	0,95
6,18	Iniezione	—
6,20	125-60	—
6,22	130-60	—
6,24	125-60	—
6,26	125-60	—
6,28	125-60	—
6,30	125-60	—
6,35	120-55	—
6,40	120-55	—
6,45	115-55	1,08
6,50	115-55	—
6,55	115-55	—
7 —	115-55	—
7,10	110-55	—
7,15	—	1,25
8,15	—	1,00
9,15	—	0,95
10,15	—	0,90

Prova dell'Efetonina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,20	110-55	0,90
6,25	Iniezione	—
6,28	115-55	—
6,30	115-60	—
6,32	115-60	—
6,34	120-60	—
6,36	120-60	—
6,38	115-60	—
6,40	110-60	—
6,45	110-55	—
6,50	100-55	1,02
6,55	105-55	—
7 —	110-55	—
7,10	105-55	—
7,20	105-55	1,20
8,20	—	1,00
9,20	—	0,88
10,20	—	0,90

CASO XII. — S. Alfredo. Influenza. Peso Kg. 62.

Prova dell'Adrenalina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,45	105-55	1,00
6,50	Iniezione	—
6,52	200-100	—
6,54	160-100	—
6,56	90-50	—
6,58	85-35	—
7 —	80-35	—
7,05	82-35	—
7,10	100-45	—
7,15	115-45	1,17
7,20	110-50	—
7,30	105-55	—
7,40	105-55	—
7,45	105-55	1,48
8,45	—	1,15
9,45	—	0,98
10,45	—	1,00

Prova dell'Efetonina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,05	95-50	1,00
6,10	Iniezione	—
6,12	95-50	—
6,14	95-50	—
6,16	500-55	—
6,18	105-60	—
6,20	110-60	—
6,22	110-60	—
6,22	110-65	—
6,24	110-65	—
6,26	110-60	—
6,28	105-60	—
6,30	110-60	—
6,35	110-65	1,24
6,40	110-60	—
6,45	105-60	—
6,50	100-60	—
6,55	100-55	—
7 —	100-55	—
7,05	100-55	1,42
8,05	100-55	0,69
9,05	95-55	0,90
10,05	—	1,00

Prova del Sympatol.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,20	105-55	0,71
6,25	Iniezione	—
6,27	105-55	—
6,29	110-55	—
6,31	108-55	—
6,33	105-55	—
6,35	105-55	—
6,37	105-55	—
6,39	105-55	—
6,40	—	—
6,45	—	—
6,50	—	1,00
7 —	—	—
7,10	—	—
7,20	—	0,89
8,20	—	0,75
9,20	—	0,70
10,20	—	0,72

CASO XIII. — C. Ferdinando. Influenza. Peso Kg. 63.

Prova dell'Adrenalina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
7,30	90-40	1,07
7,35	Iniez. ½ mmgr.	—
7,36	95-40	—
7,38	95-40	—
7,40	100-45	—
7,42	100-45	—
7,44	105-50	—
7,46	100-45	—
7,48	100-45	—
7,50	105-45	—
7,52	115-50	—
7,54	120-45	—
7,56	110-50	—
7,58	115-50	—
8 —	125-55	1,28
8,05	135-60	—
8,10	145-70	—
8,15	155-75	—
8,20	160-80	—
8,25	140-60	—
8,30	140-45	0,81
9,30	85-40	0,70
10,30	—	0,98
11,30	—	1,00

Prova dell'Efedrina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,35	80-40	0,78
6,40	Iniezione	—
6,41	80-40	—
6,43	90-50	—
6,45	90-50	—
6,48	95-48	—
6,50	100-45	—
6,55	105-45	—
7 —	105-50	—
7,05	105-50	0,86
7,10	105-50	—
7,15	105-50	—
7,20	105-50	—
7,30	105-50	—
7,35	100-45	1,17
8,35	95,45	0,95
9,35	—	0,85

Prova dell'Efetonina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,05	105-45	0,87
6,10	Iniezione	—
6,13	105-55	—
6,15	100-45	—
6,18	110-45	—
6,21	112-55	—
6,23	112-55	—
6,25	115-50	—
6,28	115-50	—
6,31	112-45	—
6,33	112-45	—
6,35	112-45	1,05
6,38	110-45	—
6,40	110-45	—
6,50	105-45	—
7 —	105-45	—
7,05	—	1,25
8,05	—	1,15
9,05	—	0,85
10,05	—	0,90

Prova del Sympatol.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,35	95-45	0,72
6,40	Iniezione	—
6,43	95-45	—
6,45	95-45	—
6,47	100-45	—
6,49	100-50	—
6,51	100-55	—
6,55	100-55	—
7 —	95-55	—
7,05	95-45	—
7,10	—	1,02
7,20	—	—
7,40	—	0,88
8,40	—	0,85
9,40	—	0,83
10,40	—	0,85

CASO XIV. — S. Paolo. Reumatismo poliarticolare acuto. Peso Kg. 72.

Prova dell'Adrenalina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
7,10	105-60	0,90
7,15	Iniezione	—
7,17	95-50	—
7,19	95-50	—
7,21	100-50	—
7,23	100-50	—
7,25	105-50	—
7,27	105-55	—
7,30	105-55	—
7,32	110-55	—
7,34	115-60	—
7,36	115-65	—
7,38	115-60	—
7,40	110-55	1,60
7,45	105-55	—
7,50	105-55	—
7,55	—	—
8 —	—	—
8,10	—	1,07
9,10	—	1,07
10,10	—	1,10
11,10	—	1,05

Prova dell'Efedrina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
7,50	95-60	0,73
7,54	Iniezione	—
7,56	95-60	—
7,58	95-65	—
8 —	100-70	—
8,02	105-70	—
8,04	105-70	—
8,06	110-70	—
8,08	115-75	—
8,10	115-70	—
8,12	115-75	—
8,14	120-75	—
8,16	125-75	—
8,18	125-75	—
8,20	125-75	1,20
8,30	130-75	—
8,40	130-75	—
8,50	130-80	0,60
9,50	125-70	0,70
10,50	120-70	0,73

Prova dell'Efetonina.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6 —	105-60	0,72
6,05	Iniezione	—
6,07	110-60	—
6,10	112-60	—
6,12	115-65	—
6,14	115-65	—
6,16	120-70	—
6,18	120-70	—
6,20	125-75	—
6,22	125-70	—
6,24	125-70	—
6,26	125-70	—
6,28	122-65	—
6,30	122-65	1,07
6,35	120-65	—
6,40	120-60	—
6,50	120-60	—
7 —	115-60	1,42
8 —	110-60	0,70
9 —	110-60	0,72
10 —	100-60	0,70

Prova del Sympatol.

Ore	Pressione arteriosa	Glicemia
6,35	85-45	0,85
6,40	Iniezione	—
6,42	85-45	—
6,44	90-55	—
6,46	90-60	—
6,48	90-60	—
6,50	95-55	—
6,52	90-60	—
6,54	90-60	—
6,56	90-65	—
6,58	90-60	—
7 —	85-55	1,22
7,10	85-50	—
7,20	85-50	—
7,30	85-50	—
7,35	85-50	1,24
8,35	85-45	0,72
9,35	—	0,80
10,35	—	0,83

DISCUSSIONE DEI RISULTATI.

Distinguiamo i dati raccolti in due grandi gruppi: quelli che riguardano la pressione e quelli che si riferiscono alla glicemia.

Per il primo gruppo non c'è molto da dire; è opinione comune tra gli Autori, e noi non possiamo che confermarla, che le sostanze ad azione adre-

nalinosimile esercitino un'azione ipertensiva più blanda ma più durevole dell'adrenalina; l'Efedrina si è dimostrata nella maggioranza dei casi più energica dell'Efetonina, e il Sympatol più debole sia dell'una che dell'altra; non possiamo quindi confermare le vedute di Kreitmair e di Holzbach, mentre ci associamo a quelle di Euler e Lilienstrand, Schaumann e gli altri, circa la differente azione di queste sostanze.

Non notammo mai gli spiacevoli fenomeni d'intolleranza descritti da Tiefensee, Miller e altri (cefalea, palpitazione intensa, disturbi del ritmo, ecc.).

Maggiore interesse hanno i dati che si riferiscono alle modificazioni del tasso glicemico, sia perchè riguardano più da vicino il nostro argomento, sia perchè si riferiscono ad un argomento ancora discusso.

Infatti secondo alcuni Autori (Nardelli, Kreitmair e Haurtz, Nitzescu ecc.) l'Efedrina non modificherebbe affatto il tasso della glicemia, secondo altri la modificazione sarebbe lievissima (Lehyko e Mehes, Rudolf e Graham), secondo altri ancora, sarebbe netta e costante (Cannavò, Himwich, Wilson); nè mancano osservazioni contraddittorie come quella di Yano, per cui l'iniezione sottocutanea di Efedrina diminuirebbe, mentre quella endovenosa aumenterebbe la glicemia, e quella di Rudolf e Graham e di Imanishi in cui l'azione iperglicemizzante, evidente nell'uomo sano, sarebbe scarsa o mancherebbe del tutto nel diabetico.

La stessa incertezza e le stesse contraddizioni si incontrano a proposito dell'Efetonina; secondo Lehyko e Mehes la sua azione iperglicemizzante sarebbe scarsa, secondo Spaeth sarebbe evidente e secondo Cai Holten mancherebbe del tutto.

Nè diversa è la sorte del Sympatol, di cui Lasch ammette e Kottlors e Faust negano l'azione iperglicemizzante.

Esaminiamo adesso i nostri risultati, schematicamente raccolti:

Tavola I.

Modificazioni del tasso glicemico sotto l'azione delle sostanze in esame.
(Aumento del glucosio ‰).

Caso	Adrenalina	Efedrina	Efetonina	Sympatol
I	0,53	0,36	0,57	0,28
II	0,57	0,35	0,63	0,17
III	0,72	0,15	0,53	—
IV	0,82	0,40	0,18	—
V	0,60	0,48	0,37	—
VI	0,60	0,89	0,40	—
VII	0,71	0,27	0,29	—
VIII	0,72	0,72	0,70	—
IX	0,88	—	0,42	0,28
X	1,22	0,89	0,32	—
XI	1,00	0,30	0,30	—
XII	0,48	—	0,41	0,29
XIII	0,21	0,30	0,38	0,30
XIV	0,70	0,47	0,70	0,39

Risulta da questa tabella che il *maggior* aumento del tasso glicemico è stato raggiunto con l'Adrenalina in 10 casi su 14 (73,4 %) e negli altri 4, due volte con l'Efetonina (13,3 %) e due con l'Efedrina (13,3 %); che, degli 8 casi in cui non fu usato il Sympatol, l'aumento *minore* del tasso glicemico si osservò in 3 con l'Efedrina ed in 5 con l'Efetonina; in tutti i casi, infine, in cui fu provato anche il Sympatol, fu questo a determinare la minore oscillazione glicemica.

In qualche caso (VIII) Adrenalina e sostanze adrenalinosimili dettero modificazioni della glicemia pressocchè parallele, in qualche altro (XI) invece la differenza d'azione fu notevolissima.

Concludendo si può dire che:

— le sostanze adrenalinosimili esercitano tutte una costante azione iperglicemizzante;

— tale azione, come quella ipertensiva, è di solito più blanda di quella dell'Adrenalina;

— delle tre sostanze esaminate il Sympatol è certamente quella che meno influenza il tasso glicemico;

— non è altrettanto facile stabilire qual sia quella che lo influenza di più, dato che i più notevoli aumenti del tasso glicemico si sono osservati ora con l'Efedrina ed ora con l'Efetonina.

Ma l'esame delle modificazioni glicemiche dovute all'azione queste sostanze non ha, se lo si considera isolatamente, che un valore esclusivamente farmacologico e di scarsa importanza clinica e pratica; confrontiamo invece queste modificazioni con quelle della pressione ed eccoci allora rientrare nel vivo della questione.

Noi vediamo così che le intensità dell'azione ipertensiva ed iperglicemizzante procedono di solito parallelamente, ed in questo parallelismo appunto ci sembra racchiusa la difficoltà del problema per cui, chi non voglia provocare pericolose alterazioni del tasso glicemico deve anche accontentarsi a non esercitare sul circolo che un'azione di modesta entità.

Va però notato che il parallelismo non è costante; in 6 casi su 14 noi abbiamo osservato che l'Efedrina esercitava, in confronto dell'Efetonina, un'azione circolatoria più energica ed una iperglicemizzante più blanda; su questo punto torneremo tra poco.

Dal complesso dei risultati raggiunti non è facile dedurre una precisa regola terapeutica che possa servir di linea di condotta al medico pratico nella cura del collasso vasale dei diabetici in coma; noi possiamo dire soltanto che in queste condizioni morbose le sostanze adrenalinosimili sono da preferirsi « condizionatamente » all'Adrenalina vera e propria; e « condizionatamente » appunto, perchè si tratta di preparati ad azione iperglicemizzante che vanno usati con prudenza e mai senza stretta necessità.

Ricorreremo dunque prima ad altri farmaci, specialmente alla canfora, alla stricnina ed al chinino; la canfora in questi ultimi tempi, sta subendo un processo di riabilitazione terapeutica specialmente in Germania (Groedel) essendosi dimostrata capace di esercitare una notevole azione periferica, vasale, per cui viene usata con successo nella cura delle ipotonie vasali della grippe, del tifo, ecc.; naturalmente si terrà conto, nel somministrarla, delle controindicazio-

ni offerte dalle malattie del fegato, organo che, nel diabetico, è così spesso compromesso; e si preferiranno i preparati idrosolubili (v. anche Rosenberg), come ad es. la Coramina.

La stricnina agisce, come è noto, per la sua azione eccitante sui centri vasomotori e sul miocardio; e in quanto al chinino, oltre la sua azione tonica generale, esso esercita anche, secondo recentissime ricerche praticate nel nostro Istituto (De Bonis) una netta azione ipoglicemizzante.

Se con questi primi rimedii non riusciremo a riprendere il controllo del circolo periferico, ricorreremo alle sostanze adrenalinosimili, tra cui si preferirà l'Efedrina; le nostre ricerche ci hanno infatti convinto che questo preparato esercita un'azione tonica vasale nettamente superiore agli altri due, mentre la sua influenza sulla glicemia si mantiene spesso in limiti modesti; d'altra parte l'azione vasale è quella che più interessa e più urge di far sentire sull'organismo e lo svantaggio dell'aumento maggiore della glicemia, è largamente compensato, trattandosi di differenze così lievi, e neppure costanti dalla maggiore intensità e durata della sua azione vasale.

L'uso di questa sostanza non escluderà certamente la contemporanea somministrazione delle altre ricordate prima; solo vogliamo mettere in guardia dalla somministrazione contemporanea o a breve distanza della digitale con l'Efedrina, essendo stati recentissimamente descritti effetti assai dannosi dall'uso combinato di questi due medicamenti.

Roma, giugno 1932-X.

RIASSUNTO.

L'A. studia sistematicamente l'azione esercitata sulla pressione arteriosa e sul tasso glicemico da tre sostanze, dette « adrenalinosimili » per i caratteri ed il meccanismo della loro azione terapeutica; l'Efedrina, l'Efetonina ed il Sympatol; in base ai risultati così raccolti l'A. discute la possibilità di usare di queste sostanze nella cura del collasso vasale che si osserva nel coma diabetico.

LETTERATURA.

BENIGNI. *Contributo alla farmacologia del S. autonomo.* Nota II. *Sull'azione farmacologica dell'Efedrina.* Arch. di Fisiol., 29, 1931.

BERGMANN. *Zur postoperativen Kreislauftherapie.* Deut. Med. Woch., 14, 1932.

BIER. *Ueber die therapeutische Wirkung des Sympatols.* Ibid., 49, 1931.

BREMS und CAI HOLTEN. *Ephetoninuntersuchungen mit speziellem Hinblick auf einen eventuellen Antagonismus gegen Insulin.* Acta Med. Scand., 74, 1931.

BÜRGE. *Insulin und Kreislauf.* Die Med. Welt, 49, 1931.

CANNAVÒ. *Intorno all'influenza dell'efedrina sulla glicoregolazione e sul metabolismo dei carboidrati. Ricerche sperimentali.* Riv. Pat. Sper., 4, 1929.

CAPO. *L'azione farmacologica e le applicazioni terapeutiche dell'efedrina e dell'efetonina.* La Pediatria pratica, 10, 1929.

CARUSI. *I capillari nella prova del laccio.* Cuore e Circolazione, 1922.

CHEN and MERK. *A comparative study of ephedrine, tyramine and epinephrine with special reference to the circulation.* J. of Pharm. and exp. Therapy, I, 1926.

CHRISTENSEN and FOGED. *Der Einfluss des Ephedrins auf den Blutdruck.* Ugesk. Laeg., II, 1929.

CURTIS. *The sympaticomimetic action of Ephedrin.* J. of Pharmac., 35, 1929.

DE BONIS. *Sull'azione ipoglicemizzante dell'ergotamina e del chinino.* Osped. Magg. (in corso di stampa).

EHRMANN. *Ueber cardiovasculare Symptome und ihre Therapie beim diabetischen Coma und Precoma.* Deut. Med. Woch., II, 1913

EULER und LILJENSTRAND. *Die Wirkung von Adrenalin, Sympatol.* Skand. Arch. Phys., 55, 1929.

FOGED. *Die blutdrucksteigernde Wirkung des Ephedrins und Ephetonins.* Naun-Schmied. Archiv, 159, 1931.

FRERICHS. *Ueber den Diabetes.* Berlin, 1884.

GANNSLEN. *Die Blasenmethode, eine Funktionsprüfung. u. s. w.* Münch. Med. Woch., 32, 1922.

GHRIST and BROWN. *Postural hypotension with syncope; its succesfull treatment with Ephedrin.* Amer. J. of Med. Sciences, 175, 1928.

GRADINESCU et MARCU. *L'action de l'éphédrine sur la tension sanguine ecc.* C. R. Soc. Biol., 96, 1927.

GREENBAUM. *Blood serum calcium in the urticaria with a note on Ephedrin therapy.* Arch. of Derm. a. Syphil., vol. 16, 1927.

GROEDEL. *Reonvalescenz bei Kreislauferkrankungen.* Deut. Med. Woch., 22, 1932.

HAINTZ. *Die Wirkung des Ephedrins auf die Adrenalinhyperglykämie.* Naun-Schmied. Archiv, 137, 1928.

HILDEBRANDT und MÜGGE. *Die Kreislaufwirkung des Ephedrins.* Klin. Woch., I, 1931.

HIMWICH, HENSTELL e FAZIKAS *Effect of Ephedrin on bloodglucose a. s. o.* Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 28, 1930.

HOCHREIN und KELLER. *Ueber die Wirkung der Adrenalin und adrenalinverwändter Körper auf den Kreislauf.* Neun-Schmied. Archiv, 156, 1930.

HOLZBACH. *Der Kollaps.* Leipzig, 1931.

HOUSSAY et MOLINELLI. *Wirkung des Neurins und Ephedrins auf die Adrenalinsekretion.* Rev. de la Soc. arg. de Biol., 3, 1927 (dal Ztb. f. Inn. Medizin).

KOTTLORS und FAUST. *Ueber die Wirkung des Sympatols u. s. w.* Med. Klin., 13, 1931.

KREITMAIR. *Die pharmakologische Wirkung des Ephedrins.* Naun. Schmied. Archiv, 120, 1927.

ID. *Ueber einen synthetischen Körper mit der Wirkung des natürlichen Ephedrins.* Münch. Mediz. Woch., 74, 1927.

ID. *Wirkt das linksdrehende Ephedrin stärker als das optische inaktive Ephedrin (Ephetonin?).*

KUSCHINSKY. *Untersuchungen über Sympatol, einen adrenalinähnlichen Körper.* Naun. Schmied. Archiv, 156, 1930.

IMANISCHI. *Ueber den Einfluss des Ephedrins auf den gebunde ne Zucker im Blute.* Mitt. Med. Akad. Kioto, 4, 1930.

JANSEN. *Ueber Ephedrin.* Klin. Woch., 51, 1926.

JOHNSON e GILBERT. *The combined use of digitalis bodies and ephedrin hydrochloride.* J. Amer. Med. Assoc., 96, 1931.

JÜRGENSEN. *Capillarischen Beobachtungen u. s. w.* Deut. Arch. Klin. Med., 3, 1924.

LASCH. *Ueber die Pharmakologie des Sympatols, eines neuen adrenalinähnlichen Substanz.* Naun. Schmied. Archiv, 124, 1927.

LANDERER. *Zur Frage des Kapillardruckes.* Zeit. f. Klin. Med., Bd. LXXVIII, 1913.

LAUNAY et NICOLLE. *Sur l'action hypertensive comparée de l'éphédrine droite, gauche, racémique, de synthèse et de l'éphédrine naturelle.* C. R. Soc. Biol. Paris, 100, 1929.

LEHYKO and MEHES. *The action of ephedrin on the bloodsugar.* J. of Phys., 68, 1929.

LORANT (ST.). *Ueber das sthenische Coma diabeticum.* Deut. Med. Woch., I, 1926.

MARINO. *L'asma infantile.* La Pediatria pratica, 10, 1929.

MARTINI. *Der hypotonische Symptomencomplex und seine Behandlung.* Ther. der Gegenwart, 1929.

MEHES und KOKAS. *Beiträge zum Wirkungmechanismus des Ephedrins.* Arb. ung. biol. Inst., 2, 1929.

MILLER. *Ephedrin; its use in the treatment of vascular hypotension and bronchial asthma.* Ann. of Clin. Med., 9, 1926.

MULLER. *Die Capillaren der menschlichen Oberfläche in gesunden und kranken Tagen.* Stuttgart, 1921.

NARDELLI. *Esperienza con una nuova sostanza ad azione adrenalino-simile.* Rin. Medica, 8, 1928.
NAUNYNN. *Der Diabetes mellitus.* Wien, 1917.
NEERGARD (VON). *Ueber den Mechanismus der Kreilslaufstörung beim Coma diabeticum* Klin. Woch., II, 1926.
NITZESCU. *Ephédrin et glycémie.* C. R. Soc. Biol. Paris, 98, 1928.
NOORDEN (VON). *Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung.* Berlin, 1917.
PAK, CHUB-YUNG and READ. *A comparative study of the blood pressure action of ephedrine, pseudoephedrine and adrenaline.* Chin. J. of Phys., 2, 1928.
RADOSLAW et STOICESCU. *Wirkung intravenös einverleibter abgestufter Ephedrinlösungen auf den Blutzucker u. s. w.* Wien. Klin. Woch., II, 1928.
ROSENBERG. *Pathologie der Inneren Sekretion des Pankreas.* Da HIRSCH: *Hdbuch. d. inn. Sekr.*, Leipzig.
RUDOLF and GRAHAM. *Notes on sulphate of Ephedrin.* Amer. J. of the Med. Scienc., 3, 1926.
SCHRETZENMAYR. *Ueber die Gefässtonuswirkung des Sympatols.* Naun-Schmide. Archiv, 159, 1931.
STRAUSS. *Kreislauffinsuffizienz als Todesursache beim Coma diabeticum.* Klin. Woch., II, 1926.
TAKASC. *Untersuchungen über die Wirkung der adrenalinähnlichen Körpern; Ephedrin und Ephetonin.* Wien. Klin. Woch., II, 1928.
TATERKA und HIRSCH. *Die Behandlung der Serumkrankheiten.* Med. Klin., 42, 1928.
THANNAUSER. *Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten.* München, 1929.
TIEFENSEE. *Zur Therapie des Asthma Bronchiale mit Adrenalin und Adrenalin verwandter Körpern; Ephedrin und Sympatol.* Münch Mediz. Woch., 43, 1931.
TRENDELENBURG. *Ueber die Kreislaufwirkung des Sympatols.* Dtsch. Med. Woch., II, 1930.
UMBER. *Ernährung und Stoffwechselkrankheiten.* Berlin und Wien, 1925.
YANO. *Ephédrine et sucre combiné.* Accad. Kioto, 4, 1930.
WEISS. *Beobachtungen und microphotographische Darstellung der Hantcapillaren im lebenden Menschen.* Dt. Arch. Kl. Med., Bd. 119, 1916.
WIECHMANN. *Der Kreislauf im diabetischen Koma.* Ztblatt. f. inn. Medizin, 46, 1931
WOLLHEIM. *Die kardiovasculare Dekompensation und ihre Bedeutung.* Die Med. Welt, 15, 1931.

III.

OSPEDALE CIVICO « REGINA ELENA », TRIESTE.
IV DIVISIONE MEDICA diretta dal primario dott. A. COFLERI.

La cura delle itterizie mediante il glucosio.

Dott. LEOPOLDO WINTERNITZ, aiuto.

Per comprendere le ragioni di questo mezzo di cura delle itterizie, che ebbi occasione di esperimentare nella IV divisione medica dell'Ospedale Civico Regina Elena di Trieste, per incarico del Primario dott. Cofleri, è necessario passare in rapida rassegna le idee più recenti in rapporto a queste affezioni. Fino a circa una ventina d'anni fa, dominava indiscussa in patologia epatica la teoria del Broussais-Virchow la quale piegava l'ittero catarrale mediante la formazione di un tappo di muco in corrispondenza alla papilla di Vater, originatosi da un catarro gastro duodenale. Questo tappo di muco, occludendo il coledoco, ostacolerebbe il normale deflusso della bile, sicchè l'ittero catarrale non sarebbe altro che un ittero di origine meccanica.

Senonchè alcuni fatti parlavano contro a questa tesi. In primo luogo l'osservazione che durante il decorso di un ittero catarrale non sempre le feci sono completamente prive di pigmenti biliari per cui, almeno in questi casi, non si può parlare di un'occlusione del coledoco. L'applicazione della sonda duodenale di Einhorn dimostrò essere questi casi anche più frequenti di quanto il semplice esame delle feci poteva far supporre; in secondo luogo si era notato che queste itterizie di apparenza tanto benigna, potevano talvolta terminare con un'atrofia gialla acuta o subacuta del fegato, che conduceva a morte il paziente. Questi rilievi fecero sospettare che la lesione del fegato fosse più profonda di quanto Virchow ammetteva e risiedesse, non già nelle vie biliari, ma nel parenchima epatico stesso.

Nel 1908 Widal e Abrami osservarono un soggetto morto di ittero grave, il quale durante la sua malattia aveva presentato un'itterizia molto intensa con assoluta acolia fecale e ritenzione di sali biliari e presso il quale l'esame necroscopico non potè dimostrare alcuna alterazione delle vie biliari nè extra, nè intraepatiche, mentre le cellule del fegato erano colpite da gravi e diffuse alterazioni.

Durante la guerra (1915) l'Eppinger ebbe occasione di sezionare tre soldati caduti al fronte, mentre erano affetti da lieve itterizia catarrale e potè constatare, all'esame microscopico del fegato di questi soggetti, diffuse alterazioni a carico delle cellule epatiche, con parziale necrosi di queste, mentre le vie biliari erano assolutamente integre.

Attualmente la grande maggioranza degli Autori, sia francesi che tedeschi, fatta eccezione dell'Umber — il quale si attiene ancora alla teoria della colangia, del suo maestro Naunyn — ammettono generalmente che l'ittero catarrale sia dovuto ad alterazioni del parenchima epatico e che tra le forme benigne che costituiscono la grandissima maggioranza dei casi e le forme maligne, rappresentate dall'atrofia gialla acuta e subacuta, non vi sia in sostanza che una differenza di gradi.

Da noi in Italia, lo Zoia nella sua « Monografia sulle itterizie » del 1923 così si esprime in rapporto alla patogenesi dell'ittero catarrale (pag. 33). « Per quanto riguarda l'ittero catarrale... l'ipotesi che un'alterazione della cellula epatica esista e che abbia parte nella genesi dell'ittero, è prospettata da varie parti, sebbene non dimostrata. Che vi siano casi di passaggio tra l'ittero catarrale comune e l'ittero grave, può darsi così da comprendere anche l'ittero catarrale nello stesso gruppo, ma non lo si può ancora ritenere dimostrato ». E più avanti (pag. 39) egli così conclude: « che vi siano itterizie date solamente da una funzione alterata della cellula epatica non è ancora bene dimostrato. Dal punto di vista clinico mi sembra che non possa essere ancora individualizzata una terza classe di itteri (oltre a quelli meccanici e pleiocromici). Il Rietti (1925) si adagia all'opinione di Felsenreich e Satke i quali distinguono tre forme di itteri semplici o catarrali e precisamente la forma lieve, dovuta a flogosi della mucosa del duodeno e tumefazione della papilla di Vater, la forma di tipo duodenale, dovuta a angiocolite e la forma di tipo epatico con lesioni diffuse parenchimali del fegato, di origine infettiva.

Nei tempi più recenti il Gamna (in « Trattato di Medicina interna » del Ceconi) trattando dell'ittero catarrale ammette l'esistenza di una vera e propria epatite, cioè di una diffusa azione alterativa sul parenchima epatico,

da parte di un agente patogeno di natura probabilmente infettiva ed osserva che la situazione nesografica dell'ittero catarrale si è venuta spostando dalle infiammazioni delle vie biliari al gruppo delle malattie parenchimali del fegato; uno stato flogistico delle vie biliari non sarebbe tuttavia escluso come traccia della via tenuta dall'affezione ascendente al canale digerente, ma non è più considerato come fatto essenziale della malattia e il fattore causale dell'ittero.

Ma questa teoria trova il più grande ostacolo nel fatto che il deflusso biliare nell'intestino viene pur sempre a cessare nella grande maggioranza dei casi di cosidetto ittero catarrale. Per spiegare questa ritenzione biliare, che secondo le recenti teorie, non potrebbe essere che di origine cellulare, il Fiessinger e l'Eppinger, indipendentemente l'uno dall'altro, ammettono la formazione di comunicazioni fra i canalicoli biliari ed i capillari sanguigni per la distruzione delle cellule epatiche, che notoriamente sono le uniche a separare gli uni dagli altri; mentre Widal e Abrami i quali danno una grande importanza ai cosidetti itteri dissociati, spiegano la ritenzione biliare con alterazioni fisico-chimiche del protoplasma delle cellule deputate all'escrezione della bile.

Restando ad ogni modo assodato che l'ittero catarrale riveste un'importanza molto più grande di quella che gli spetterebbe se fosse semplicemente dovuto ad un impedimento nel deflusso della bile risiedente nelle basse vie biliari e sussistendo ognora la possibilità che questa malattia, originariamente così benigna possa trasformarsi in una forma grave e letale, si comprende come la terapia non debba arrestarsi alle solite cure di indole colagoga, ma debba mirare a difendere il parenchima epatico da quei processi autolitici che sono la base dell'atrofia gialla acuta e subacuta di quest'organo. Una delle caratteristiche più rimarchevoli delle cellule del fegato in preda all'atrofia gialla acuta, è la loro povertà di glucogene. La diminuzione di glucogene nelle cellule del fegato è il fenomeno iniziale del processo e comincia, secondo Herxheimer, al centro dell'acino.

La sconda fase del processo è costituita dall'infiltrazione grassa, che si accompagna sempre a lipemia. L'infiltrazione grassa rappresenterebbe un mezzo per fornire al fegato quell'energia chimica necessaria al suo metabolismo proprio, che gli è andata perduta in seguito alla scomparsa del glucogene. Questi dati dell'anotomia patologica sono stati confermati anche da reperti sopra individui viventi. Così l'Umber ed il Versè, poterono studiare un pezzetto di fegato tolto per via laparatomica ad un soggetto affetto da atrofia gialla, acuta e lo riscontrarono privo di glucogene. Anche le recenti ricerche dello Holm parlano in questo senso. Oggi si tende a dare la massima importanza al glucogene del fegato quale condizione per mantenere il normale funzionamento delle sue cellule e l'Umber ammette che gran numero di queste forme morbose, osservate in quasi tutti i paesi dell'Europa nei primi anni dell'immediato dopo guerra, debba essere messo in rapporto con la denutrizione della popolazione, che implicava una diminuzione del glucogene epatico.

Il concetto che il glucogene sia un fattore assolutamente necessario per mantenere intatta la vitalità delle cellule epatiche, è stato rilevato con particolare insistenza dal Fischler. Oggi sappiamo che il fegato può espletare le sue funzioni biochimiche sia con glucogene che con grasso e che fra queste due sostanze vi è una specie di antagonismo per cui l'una prevale

quando l'altra viene a scomparire, ma che il fegato grasso si trova in uno stato patologico che costituisce la premessa per quei fenomeni distruttivi che si osservano nell'atrofia gialla acuta del fegato.

Per questi motivi la terapia dell'ittero catarrale deve mirare a mantenere intatto il carico di glucogene epatico. Generalmente si indica l'Umber come l'ideatore di questa che egli chiama « terapia difensiva del parenchima epatico », ma in realtà già Brackel, nel 1923, proponeva di somministrare grandi quantità di idrati di carbonio a paziente da operarsi, per evitare i danni della narcosi cloroformica e Treupel e Rehorn e Blank suggerivano, nel 1920, l'uso di iniezioni endovenose di glucosio nell'avvelenamento da funghi (amanita), che genera un quadro simile a quello dell'atrofia gialla acuta.

Il Richter (1924) proponeva l'aggiunta di insulina al glucosio perchè intanto le ricerche su questa sostanza avevano dimostrato la sua spiccata proprietà di aumentare il contenuto di glucogene del fegato. In seguito l'uso del glucosio, con o senza insulina, nella terapia delle malattie del fegato è stato esperimentato da vari Autori e ne segnalarono risultati favorevoli, oltre all'Umber e Richter, lo Herzski, Rosenberg, Grünenberg, Jacobj, Klein e Holzer, Isaac, Bauer, Dreyfus, Povel, Bratesco e Negresco, nonchè Lepehne, Eppinger, Jaksch Wartenhorst, Lauda. Il Gamna lo consiglia per l'atrofia gialla acuta del fegato, il Bufano per la cirrosi epatica.

Passerò ora ad esporre le mie osservazioni personali, cercando di dedurre da queste le indicazioni più precise di questo metodo di cura, ma prima mi permetto di riferire sopra un caso abbastanza singolare, che mi sembra illustrare in modo molto evidente l'importanza del glucogene epatico per la funzionalità di quest'organo.

Si tratta di un soggetto di 49 anni, il quale sofferse il tifo a 22 anni, e soffre tuttora di dolori reumatici dall'epoca della guerra. Nel 1926 ammalò di broncopolmonite, pure nel 1926 di itterizia con decorso normale, nel febbraio 1927 fu operato di un fibroma alla mammella destra e nel maggio dello stesso anno di un altro fibroma alla mammella sinistra. Nel 1929 notò che il ventre andava progressivamente tumefacendosi ed un sanitario consultato in merito diagnosticò una cirrosi epatica che tenne il paziente a letto per quattro mesi e poi migliorò, tanto da permettergli di riprendere le sue occupazioni. Nell'ottobre 1929 notò forte dimagrimento.

All'esame obiettivo si osserva un individuo di kg. 63, con circonferenza addominale 85, nulla al cuore ed ai polmoni. Il fegato appare molto piccolo, e si palpa il margine che è duro e tagliente all'arcata costale. Il reticolo venoso addominale è molto evidente, la cute e le sclere sono di colore giallognolo.

L'esame dell'orina dà: albumina 0, glucosio presente, urobilinogeno fortemente aumentato, acetone 0, pigmenti biliari presenti. Con dieta opportuna ed insulina lo zucchero scompare, la colorazione itterica si dilegua e l'urobilina ritorna in limiti normali. L'ammalato aumenta notevolmente di peso e dopo due mesi di cura smette spontaneamente l'insulina.

Un nuovo esame dell'orina presenta nuovo aumento dell'urobilinogeno e glicosuria. La ripresa dell'insulina fa scomparire nuovamente i due elementi patologici dell'orina.

L'azione favorevole dell'insulina sulla glicosuria non merita certamente un particolare rilievo, invece la contemporanea scomparsa della reazione di Ehrlich a freddo, merita una particolare menzione, e va ascritta al miglioramento generale delle funzioni epatiche in seguito all'arricchimento di glucogeno delle cellule di quest'organo, sotto l'influsso dell'insulina.

Otto itteri catarrali furono trattati con glucosio e insulina. Cinque di questi non presentano nulla di particolare nel loro decorso, fatta eccezione della breve durata; infatti uno potè essere dimesso guarito dopo 12 giorni, uno dopo 13, uno dopo 22 ed uno dopo 27, un quinto caso si sottrasse in buone condizioni alla cura dopo 4 giorni. Il sesto caso ebbe una degenza alquanto prolungata e precisamente 49 giorni. Questo caso che si presentava più grave fin dall'inizio, viene riferito più estesamente:

Trattasi di donna d'anni 45. Il padre è morto di polmonite, la madre è sana, una sorella è morta per tubercolosi polmonare. Il marito era affetto da sifilide ed è morto di tubercolosi polmonare. La paziente ebbe cinque gravidanza, non aborti; tre figli sono viventi e sani, uno è morto per meningite tubercolare, un altro in tenera età, di malattia non precisata.

Mestruò a 14 anni e le mestruazioni sono sempre regolari. A 18 anni ebbe difterite, subito dopo le furono asportate chirurgicamente alcune ghiandole cervicali che si erano ingrossate ed infiammate. Cinque anni fa ebbe pleurite secca destra. Stette poi bene fino a venti giorni or sono quando s'accorse che la cute e le sclere assumevano una tinta gialla. Per due o tre giorni ebbe brividi, seguiti da febbre, non misurata. (Fin dal principio della malattia, ripugnanza per tutti i cibi e conati di vomito. Tranne una lieve dolenzia al quadrante inferiore addominale destro, non accusa alcun dolore. Nota invece intenso prurito cutaneo. Negli ultimi giorni, prima di entrare in reparto, notò scoloramento delle feci.

Esame oggettivo: Donna magra (peso kg. 55), deperita, con cute di colore giallo paglierino e sclere di colore giallo intenso, scheletro regolare, nulla ai polmoni tranne una lieve cotenna alla base destra, al cuore si nota una notevole ipertrofia al ventricolo sinistro con itto un centimetro all'interno dell'ascellare anteriore. All'ascoltazione si rileva un soffio sistolico ed un'accentuazione al secondo tono alla polmonare, polso 68, ritmico, molle.

Addome: trattabile, indolente, margine del fegato a quattro dita sotto l'arcata costale, tagliente, non duro, limite superiore del fegato alla quinta costa, milza in limiti normali, non si palpano i reni, nulla al sistema nervoso.

Orina acida, limpida, a peso specifico 1018, albume 0, glucosio 0, pigmenti biliari presenti, *reazione verde con l'aldeide di Ehrlich*.

Prova del galattosio: dopo ingestione di 40 gr. di galattosio se ne eliminano 4,75 gr.

Reazione di Wassermann del sangue fortemente positiva.

Bilirubinemia 4,25 milligrammi %.

Reazione di Hymans van der Bergh: diretta ed indiretta pronta.

Si praticano giornalmente delle iniezioni endovenose di 100 cmc. di soluzione al 25 % di glucosio con aggiunta di 5 unità di insulina. Dopo cinque giorni scompare la reazione verde nell'orina, però l'ammalata accusa quasi sempre cefalea. Dopo ulteriori cinque giorni, il fegato ritorna in limiti normali, dopo altri tre giorni cominciano a comparire scariche leggermente colorate, però appena dopo diciotto giorni dall'inizio della cura le cariche hanno assunto il colore normale; l'ammalata ha costantemente cefalea e sconvolgimenti di stomaco. Al trentaduesimo giorno di malattia, la reazione dell'urobilinogeno è quasi normale, dopo trentasei giorni le orine sono prive di pigmenti biliari e l'urobilinogeno è ritornato in limiti normali.

L'ammalata viene dimessa in 49ª giornata con orine normali, cute e mucose normali, bilirubinemia 0,2 milligrammi %, con reazione diretta assente e indiretta pronta.

Il decorso lungo della malattia, ad onta dell'abbondante e continuata somministrazione di glucosio con insulina, è giustificato dalla gravità ini-

ziale della malattia, gravità che si rivelava con il risultato positivo della prova del galattosio e sopratutto con la reazione verde all'aldeide di Ehrlich, fenomeno questo di evenienza molto rara ed a significato, secondo l'Umber, sempre di estrema gravità.

La cefalea tenace ed i continui sconvolgimenti di stomaco che travagliavano l'ammalata durante quasi tutto il decorso della malattia devono essere pure interpretati come sintomo epatargico.

Nei due ultimi casi si trattava di itteri cosidetti catarrali insorgenti in individui affetti da tubercolosi polmonare. Uno di questi aveva ricevuto fino ad un mese prima iniezioni endovenose di cloruro di calcio. In entrambi si notò la rapida scomparsa dell'itterizia e un miglioramento delle condizioni generali, in particolare del peso.

Due casi di atrofia gialla acuta entrarono in reparto in stato gravissimo ed il decorso fatale della malattia non potè essere arrestato neanche mediante la terapia con glucosio ed insulina.

In un altro ammalato questo metodo di cura fu pure seguito da insuccesso. Dato il decorso alquanto singolare di questo caso, per cui ritengo di poterlo ascrivere alla cosidetta sindrome ittero-ascitica di Noël Fiessinger e Paul Brodin, mi permetto riferirne più estesamente.

La sindrome ittero-ascitica può essere tracciata, secondo Villaret e Justin Bezançon così: « Si tratta di soggetti presso i quali la cirrosi sembra essere restata latente abbastanza tempo, i quali entrano bruscamente nella fase ascitica con un sintomo di affezione parenchimatosa: (l'ittero). L'ascite aumenta rapidamente di volume, essa ha tutti i caratteri dei versamenti peritoneali cirrotici, l'ittero è manifesto con colorazione carica dei tegumenti, orine di color brunastro e feci decolorate, la bradicardia manca. Ciò che caratterizza la sindrome ittero-ascitica è la rapidità della sua evoluzione, l'apparizione della malattia è brutale, altrettanto rapida è l'alterazione dello stato generale, i malati dimagriscono, perdono le forze, i disturbi della digestione si rendono manifesti, appaiono emorragie e la morte sopravviene rapidamente. Secondo Noël Fiessinger e Paul Brodin, che hanno descritto questa sindrome, all'autopsia di questi malati si trova una cirrosi anulare intensa ed una degenerazione grassa massiva del fegato; quest'ultima lesione sarebbe la causa dell'evoluzione della sindrome. Aumentando le sue dimensioni per la distensione dovuta all'infiltrazione grassa, la cellula epatica bloccata nel lobulo cerchiato da tessuti fibrosi, aumenta la difficoltà circolatoria della bile e del sangue, donde l'apparizione rapida dell'itterizia e dell'ascite per ipertensione portale ».

Nel mio caso trattasi di un soggetto di 49 anni, senza tare famigliari, forte bevitore di vino e liquori, modico fumatore, non mangiatore, non ha avuto altre malattie degne di nota, non lue. Da qualche anno soffre di emorroidi. Due mesi or sono il paziente cominciò a notare un senso di tensione e peso all'ipocondrio destro ed un lieve aumento del volume del ventre, a carattere lentamente progressivo. Dopo quindici giorni, dunque un mese e mezzo prima del suo ingresso nel reparto, ebbe ripetute perdite di sangue dalle emorroidi. Dopo qualche giorno notà una lieve colorazione itterica della pelle e delle sclere, accompagnata da prurito. L'appetito, che in precedenza non era mai stato forte, scemò quasi fino all'anoressia. Dopo due giorni, il colore giallo scomparve, mentre persistette il prurito che dura tuttora. Intanto il volume del ventre era andato notevolmente aumentando; dodici giorni prima del suo ingresso in reparto ricomparve la tinta itterica, che è andata sempre più accentuandosi, accompagnata da decolorazione delle feci e da pigmentazione bruna dell'orina.

All'esame obbiettivo si riscontra un individuo di costituzione gracile, con cute e sclere intensamente colorate in giallo. Nulla di particolare al cuore, ai polmoni ed al sistema nervoso. L'addome appare globoso, con cute tesa, lucida, non sollevabile in pieghe, cicatrice ombellicale pianeggiante, reticolo venoso evidente, cospicuo versamento libero endoperitoneale. Il limite superiore del fegato si trova al margine superiore della quarta costa sull'emiclaveare. Data la tensione delle pareti non si riesce a palpare il margine, la milza non è palpabile.

L'orina presenta tracce di albume, pigmenti biliari in grande quantità, urobilinogeno leggermente aumentato, urobilina assente. Nel sedimento si riscontrano numerosi leucociti, singoli cilindri jalino-granulosi, colorati in giallo.

La reazione di Wassermann è negativa.

Dopo due giorni di degenza è inquieto, agitato, non risponde alle domande, talvolta soporoso, sempre dispnoico, colorazione itterica più pronunciata. Si procede alla paracentesi addominale che dà esito a 3 1/2 litri di liquido leggermente torbido, opalino, di peso spec. 1007 con 5 per mille di albumina e che si rivela quale trasudato alla reazione del Rivalta. Dopo la paracentesi non si riesce a palpare il bordo inferiore del fegato. Nei due giorni susseguenti lo stato psichico confusionale permane, si ha paralisi intestinale ed edema dello scroto. Dato lo stato agonale, i parenti richiedono il trasporto a domicilio e quindi manca il referto dell'autopsia. Durante tutti e cinque i giorni di degenza in reparto si fanno iniezioni endovenose di glucosio ed insulina, senza poter arrestare il decorso della malattia.

Due casi di colelitiasi non vengono sensibilmente modificati dalla cura. In entrambi si trova all'operazione calcolosi del coledoco e della cistifellea. Due casi di itterizia in gravidanza furono trattati con successo.

Nel primo caso trattasi di donna di 19 anni, incinta da tre mesi, la quale discende da famiglia tubercolotica, ebbe le comuni malattie dell'infanzia; mestruò a 11 anni e mezzo, le mestruazioni furono sempre irregolari nella comparsa ed abbondanti. Da sei mesi soffre di dolori alla regione scapolare destra, accompagnati da poca tosse senza escreato e da lievi rialzi subfebbrili (37°,2-37°,5).

All'esame oggettivo si osserva una donna di costituzione gracile, con pannicolo adiposo scarso, la cute e le sclere sono leggermente tinte in giallo, nulla al cuore ed ai polmoni. Si rileva una lieve ipofonesi alla regione scapolare vertebrale senza modificazione del respiro, l'addome è trattabile, leggermente dolente all'ipocondrio destro, il fegato è lievemente aumentato di volume, si palpa l'utero a due dita sotto l'ombellico.

Il reperto radiologico polmonare rivela soltanto un modico velamento biapicale con ingorghi ilari.

La reazione di Wassermann è negativa. L'esame funzionale dello stomaco dà pure risultati normali.

Dopo cinque iniezioni di 25 cc. di glucosio al 35 % più 5 unità di insulina, l'itterizia è scomparsa e l'ipocondrio destro non è più dolente. L'ammalata viene dimessa guarita.

Nel secondo caso trattasi di donna ventottenne, gravida nel quarto mese, la quale discende da famiglia sana, non ebbe mai malattie degne di nota. Mestruò a 12 anni ed ebbe quattro gravidanze a termine e nessun aborto. È sofferente da circa tre mesi, dapprima con malessere generale e dolori addominali di incerta localizzazione. Dopo circa un mese ha notato colorazione gialla della cute e delle sclere ad intensità variabile. Verso sera ha qualche brivido, mai vomito, accusa prurito diffuso in tutto il corpo; feci sempre colorate e formate.

All'esame oggettivo si osservano: condizioni generali di nutrizione mediocre, intensa colorazione gialla della cute e delle sclere con numerose lesioni da trattamento, nulla al cuore ed ai polmoni, l'addome è trattabile e indolente. Il fondo dell'utero si trova all'ombelicale trasversa.

La reazione di Wassermann è negativa. L'orina non contiene albume e dà reazione verde con l'urobilinogeno. La bilirubinemia ammonta a 0,76 milligrammi %, la reazione Hymans van den Bergh diretta appare dopo 30 secondi, l'indiretta immediatamente.

La prova del galattosio è negativa. Si praticano giornalmente iniezioni endovenose di 100 cc. di glucosio al 25 % con 5 unità di insulina. Dopo 10 iniezioni l'itterizia è quasi scomparsa, l'ammalata è aumentata notevolmente di peso, si sente bene e dopo ulteriori otto giorni viene dimessa guarita.

L'itterizia in gravidanza riveste un particolare interesse perchè non infrequentemente essa può degenerare in atrofia gialla acuta per cui il Seitz fa rilevare che ogni itterizia in donna gravida ad eziologia non manifesta, deve essere osservata con diffidenza.

Dei due casi da me riferiti, nel primo trattavasi di forma lieve, invece nel secondo caso la reazione verde con l'urobilinogeno, l'assenza di aumento del volume del fegato, potevano far temere l'insorgenza di un'atrofia di quest'organo.

Infine ricorderò tre casi di sindrome itterica con fegato rimpicciolito: due quasi afebbrili e l'altro altamente febbrile, i quali tutti furono portati a guarigione mediante glucosio ed insulina. Particolarmente in questi casi lo stato del fegato poteva far sospettare lo svilupparsi di un'atrofia acuta.

In un caso trattavasi di un soggetto di 28 anni, pittore, senza tare nel gentilizio, nè gravi malattie pregresse. Entra in Ospedale perchè ammalato da due settimane. Accusa inappetenza, dolori muscolari diffusi, qualche scarso rialzo termico serale, leggera cefaleo, alvo stitico. Dopo quattro giorni, colorazione gialla della cute e delle sclere, dolori diffusi a tutto l'addome, non vomito, prurito nè epistassi. Da due giorni prima dell'ingresso all'Ospedale, colorazione gialla più accentuata e cefalea più intensa.

All'esame si nota un individuo di costituzione regolare, con pannicolo adiposo scarso, colorazione itterica della cute e delle sclere intensa, nulla al cuore ed ai polmoni, addome poco trattabile, leggermente dolente all'ipocondrio destro, limite superiore del fegato al margine inferiore della quinta costa sull'emiclaveare, margine non palpabile, milza non palpabile.

Nelle orine si riscontrano pigmenti biliari e diminuzione dell'urobilinogeno.

Reazione di Wassermann negativa.

La bilirubinemia è 0,9 milligrammi %.

Durante i primi 11 giorni di degenza febbre con massimi di oltre 39°, poi afebrile. Si praticano giornalmente iniezioni endovenose di 20 cc. di glucosio al 30 % con aggiunta di 10 unità di insulina. Il malato viene dimesso guarito dopo 24 giorni di degenza.

Si noti che in questo caso si ebbe una reazione di Widal sempre positiva all'1 %, che però l'esame batteriologico delle feci per tifo fu ripetutamente negativo e che l'esame ematologico dimostrò sempre la presenza di eosinofili.

Nel secondo caso si tratta di una donna di 28 anni, tessitrice, senza tare nel gentilizio, senza precedenti personali di entità, però modica fumatrice e bevitrice. È ammalata da dieci giorni. La malattia cominciò improvvisamente con febbre alta fino a 39°, che permase fino al suo ingresso all'Ospedale. Fin dall'inizio della malattia cefalea, malessere generale, dolori vari al torace ed agli arti. Dopo quattro giorni del suo ingresso, improvvisamente ingiallimento della cute e delle sclere, orine oscure, non prurito, da otto giorni senza scariche alvine.

All'esame obiettivo si riscontra una donna piuttosto gracile, senza alterazioni a carico del cuore, dei polmoni e del sistema nervoso. L'addome è poco trattabile ed un poco dolente. Il limite superiore del fegato sull'emiclaveare si trova alla sesta costa, si palpa indistintamente il margine inferiore all'arcata costale. Nulla alla milza ed allo stomaco. Subito dopo il suo ingresso all'Ospedale, la temperatura diventa normale, le feci sono acoliche, la reazione di Wassermann è negativa. Nell'orina si riscontrano pigmenti biliari in grande quantità. Si fanno giornalmente iniezioni endovenose di 40 cc. di glucosio al 30 % e 2 × 10 unità di insulina. Il fegato rimane sempre piccolo.

Dopo dieci giorni di cura le feci cominciano a contenere pigmenti biliari e ad essere formate. Al quattordicesimo giorno di degenza si inizia un periodo febbrile con massimi di 39°, che dura quattro giorni e poi si dilegua. L'ammalata può essere dimessa guarita dopo complessivamente 44 giorni di degenza.

Nel terzo caso trattasi di un soggetto di 41 anni, senza precedenti personali di entità, non contagiato da lues, modico fumatore e bevitore, il quale quindici giorni prima del suo ingresso all'Ospedale, aveva cominciato ad avvertire dolori all'epigastrio, senso di peso allo stomaco, nausee, inappetenza ed eruttazioni acide. Tali disturbi erano progressivamente aumentati ed erano accompagnati da febbre. Otto giorni prima del suo ingresso all'Ospedale si era accorto d'essere ingiallito e la colorazione gialla della cute andò in seguito rapidamente aumentando di intensità. Durante la malattia era molto deperito.

All'esame oggettivo si riscontra un soggetto fortemente deperito, intensa colorazione gialla della cute e delle sclere, con lingua molto patinosa, nulla ai polmoni ed al sistema nervoso, notevole bradicardia (polso 48). L'addome era trattabile, indolente, il fegato indistintamente palpabile sotto l'arcata costale e leggermente dolente.

Nell'orina: urobilina e urobilinogeno assenti, pigmenti biliari + + +, reazione di Wassermann negativa, prova del galattosio positiva con 5 gr. su 40 ingeriti. Al secondo giorno di degenza il paziente ebbe improvvisamente un collasso, trattato coi soliti cardio-cinetici. Si intraprese allora subito la cura mediante infusioni endovenose di 100 cc. di glucosio al 25 % addizionati di 5 unità di insulina, che furono ripetute per otto giorni. L'ittero andò rapidamente regredendo e l'ammalato potè essere dimesso dopo 28 giorni in ottime condizioni.

A proposito di questi tre ultimi casi, credo si possa affermare che la somministrazione di insulina e glucosio ha realizzato quella terapia difensiva del parenchima epatico invocata dall'Umber nei malati in cui, come questi, lo stato di rimpicciolimento del fegato poteva far supporre un decorso più maligno della malattia.

Nei casi trattati con iniezioni endovenose di glucosio e insulina, mai si ebbero a lamentare inconvenienti; un'unica volta si osservò una lieve crisi ipoglicemica che si dileguò rapidamente con ingestione di aranciata. Nelle prime esperienze si iniettavano per volta 20 cc. di glucosio al 30 %, in seguito si passò all'infusione endovenosa di 100 cc. di glucosio al 25 %.

In quest'ultima modalità si aggiungevano 5 unità di insulina direttamente alla soluzione glucosata mentre nella prima maniera si iniettavano da 5 a 10 unità di insulina sotto cute alcuni minuti prima dell'iniezione endovenosa di glucosio. Vista la necessità di arricchire rapidamente il fegato di glucogene, ritengo sia preferibile usare sempre l'infusione grande di 100 cc. di soluzione glucosata. Questo metodo terapeutico può essere inoltre coadiuvato da abbondante assunzione di zucchero per bocca.

Passando ora a considerare le indicazioni, dobbiamo suddividere i casi in tre gruppi e precisamente: quelli leggeri, quelli medi e quelli gravi. Nei casi leggeri, con fegato aumentato, con reazione rossa all'aldeide di Ehrlich e senza risentimento generale, la cura endovenosa appare superflua; nei casi gravi di atrofia gialla acuta conclamata o di sindrome ittero-ascitica, questa terapia riuscirà quasi sempre infruttuosa, tuttavia essa dovrà sempre venir tentata, come lo insegna anche un caso recente di mia osservazione, di un soggetto affetto da cirrosi epatica senza ittero ed entrato in reparto in stato comatoso, il quale, dopo quattro infusioni endovenosa di 100 cc. di soluzione glucosata al 25 % più 5 unità di insulina (due al giorno) riprese la conoscenza e dopo due ulteriori infusioni non presentava più alcun segno di intossicazione cerebrale.

Ma il campo più precisamente indicato per questa terapia è rappresentato da quelle sindromi itteriche di media gravità, con fegato lievemente rimpicciolito o per lo meno non tumefatto, con prova del galattosio forte-

mente positiva, con reazione verde all'aldeide di Ehrlich, con piccoli segni di epatargia, cefalea e conati di vomito, nei quali il quadro clinico fa temere l'insorgenza di un'atrofia gialla acuta, senza che però si abbiano ancora i segni manifesti di questa affezione.

Questa terapia è inoltre sempre indicata nelle itterizie in gravidanza.

Itteri da colelitiasi o da tumori si escludono da sè, per ragioni ovvie.

RIASSUNTO.

L'A. in base alle notizie bibliografiche e a 20 casi da lui studiati, descrive le ragioni teoriche ed il metodo pratico di cura delle itterizie mediante il glucosio e delimita le indicazioni di questo metodo di cura. Secondo l'A., appaiono indicate per questa terapia le sindromi itteriche di media gravità, con fegato lievemente rimpicciolito o per lo meno non tumefatto, con prova del galattosio fortemente positiva, con reazione verde all'aldeide di Ehrlich, con piccoli segni di epatargia, con cefalea e conati di vomito, nei quali il quadro clinico fa temere l'insorgenza d'un'atrofia gialla acuta, senza che però si abbiano ancora i segni manifesti di questa affezione.

BIBLIOGRAFIA.

BAUER. Medizinische Klinik, 1926, n. 41.
BLANK. Cit. da FISCHLER.
BRACKEL. Cit. da FISCHLER.
BUFANO in PENDE. *Terapia Medica speciale*. Milano, 1932.
DREYFUS. Paris Médical, 1928, n. 20.
EPPINGER. *Ikterus in Neue Deutsche Klinik.*
FIESSINGER. Cit. da WIDAL e ABRAMI.
FISCHLER. *Physiologie und Pathologie der Leber.* Berlin, 1925.
GAMNA in CECONI. Medicina interna, Torino, 1931.
GRÜNENBERG. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1926, n. 7.
HERXHEIMER. *Ueber die akute, gelbe Leberatrophie.* Klinische Wochenschrift, 1922, n. 29.
HERZSKY. *Zur Insulin Traubenzuckertherapie der Leberinsufficienz.* Ibid., 1926, n. 32.
HOLM. *Der glükogengehalt der Leber bei akute, gelbe Leberatrophie.*
ISAAC. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1926, n. 27.
JAKOBY. Ibid., 1926, n. 2.
KLEIN. *Insulin und Lebererkrankungen.* Zeitschrift für Klinische Medizinische, n. 102, fasc. 2-3.
KLEIN-HOLZER. Klinische Wochenschrift, 1927, n. 4.
LAUDA. Wiener Klin. Woch., n. 3, 1932.
LEPEHNE. *Ueber der sogennanten Ikterus katarralisch.* Klinische Wochenschrift, 1926, n. 23.
ID. *Die Erkrankungen der Leber und Gallenwegen.* München, 1930.
POVEL, BRATESCO e NEGRESCO. Archives des maladies de l'appareil digestif, 1926, n. 6.
RICHTER. *Ueber Hepatargie und ihre Berandlung. Verhand. der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten*, 1926.
RIETTI. *Le itterizie.* Bologna, 1925.
ROSENBERG. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1926, n. 12.
SEITZ. *Stöckel Lehrbuch der Geburtshilfe.* Jena, 1923.
TREUPEL e REHORN. Cit. da FISCHLER.
UMBER. *Akute und subakute Leberatrophie.* Klinische Wochenschrift, 1922, n. 32.
ID. *Parenchymschutztherapie bei Leberkranken.* Medizinische Klinik, 1929, pag. 1578.
VILLARET e JUSTIN e BEZANÇON. *Cirrhoses du foie in Nouveau traité du médecine.* Paris, 1928.
WARTENHORST JAKSCH. Münchner Medizinische Wochenschrift, 1926, n. 73, pag. 1565.
WIDAL e ABRAMI. *Les icterès* in: Nouveau traité de médecine, Paris, 1928.
ZOIA. *Le itterizie.* Bologna, 1923.

IV.

Ospedale Civile di Udine
Divisione Medica diretta dal prof. Azzo Varisco.

Contributo anatomo-clinico allo studio della ginecomastia in corso di tubercolosi cronica dell'apparato respiratorio.

Dott. Dante Bettini, assistente.

Le recenti acquisizioni anatomocliniche nei riguardi della etiopatogenesi della ginecomastia, mentre hanno molto ridotta l'importanza dei rilievi esistenti al riguardo nella bibliografia antica, hanno viceversa molto ampliato l'importanza e la frequenza del reperto stesso.

Il concetto attuale di ginecomastia, quale si può desumere dall'esame della abbondante bibliografia dell'argomento, tende nettamente a considerare quest'affezione non come una forma pura e semplice di ipertrofia mammaria, ma piuttosto come una sindrome complessa nella quale allo sviluppo femmineo della mammella sono associate e forse etiologicamente connesse alterazioni congenite ed acquisite di organi svariatissimi.

Da questo punto di vista quindi più che l'importanza delle lesioni istologiche va considerata l'importanza delle lesioni dei vari organi.

Le ricerche che sono stato portato a rendere note per la peculiarità dei reperti e per il fatto che fino ad oggi non sono citati casi di ginecomastia in corso di tubercolosi cronica polmonare (senza localizzazioni all'apparato genitale), mi hanno indotto ad uno studio accurato della questione della ginecomastia dai tempi nei quali fu resa nota fino al giorno d'oggi.

Non credo il caso di riportare qui per esteso la storia dell'argomento; nota si può dire fin dall'antichità, la ginecomastia ha acquistato particolare importanza da quando la endocrinologia potè riconoscere in questa peculiare manifestazione una delle espressioni morfologiche più sorprendenti delle azioni concomitanti, antagoniste o vicarianti (a seconda delle interpretazioni date alla affezione in parola) delle ghiandole a secrezione interna e del loro influsso sui caratteri somatici dell'individuo.

Si cominciò a notare anzitutto che la ginecomastia non insorge mai in individui costituzionalmente normali: fu rilevato in primo luogo la frequenza delle associazioni fra ginecomastia ed anomalie congenite dell'apparato urogenitale. Si trova la ginecomastia fra gli attributi femminei dello pseudoermafroditismo maschile, a volte associata all'epispadia o ipospadia, alla criptorchia, all'infantilismo, a tutti quegli stati, infine, nei quali l'apparecchio genitale e particolarmente il testicolo è in più o meno evidente disfunzione.

Le lesioni testicolari acquisite sono state anch'esse secondariamente riconosciute come la base anatomica e clinica della ginecomastia: in ordine decrescente le orchiti da parotite, da sifilide, da tifo, da tubercolosi, sono le

più frequentemente ricordate: come pure l'atrofia testicolare da compressione in casi di varicocele, idrocele ed elefantiasi dello scroto. In ultimo (molto più rara) è stata pure resa nota la comparsa di ginecomastia in casi di neoplasia testicolare (teratoma, carcinoma, corionepitelioma); finalmente in casi di castrazione mono e bilaterale.

Sulla base di queste nozioni sono state tentate classificazioni del processo ginecomastico da vari autori, tendenti a delimitare e nello stesso tempo meglio identificare il processo ginecomastico nelle sue varie manifestazioni e specialmente nelle diverse patogenesi dalle quali può essere determinato.

Una prima classificazione è stata tentata da Gruber: egli distinse anzitutto la ginecomastia essenziale dalla falsa ginecomastia determinata da accumulo di grasso o processi degenerativi delle ghiandole. La ginecomastia essenziale viene poi distinta nelle forme congenita ed acquisita, secondo lo schema seguente:

1) Ginecomastia essenziale (vale a dire g. riscontrata in indivdui con organi genitali ben sviluppati).

<table>
<tr><td rowspan="2">2) Ginecomastia da atrofia testicolare</td><td>congenita</td><td>nel pseudoermafroditismo maschile, ipo- ed epi-spadia, ectopia testicolare, infantilismo.</td></tr>
<tr><td>acquisita</td><td>per orchite traumatica o da parotite, da sifilide, da tifo, da tubercolosi, neoplasie, castrazione.</td></tr>
</table>

3) Falsa ginecomastia (consistente in accumulo di grasso o processi degenerativi della ghiandola mammaria maschile).

La classificazione dello Schaumann segue un criterio molto più strettamente anatomico: egli distingue come segue le varie forme di ginecomastia:

Ginecomastia:

a) in individui con organi genitali incompletamente formati;
b) in individui con ipospadia di vario grado;
c) in individui con costituzione bisessuale;
d) in individui con ermafroditismo laterale;
e) in individui con epispadia;
f) in individui con atrofia testicolare.

Secondo Rufanoff:

Ginecomastia:

a) con mancanza di testicoli per castrazione;

<table>
<tr><td rowspan="5">b) con atrofia testicolare:</td><td>accompagnata da tipo generale femineo;</td></tr>
<tr><td>da trauma;</td></tr>
<tr><td>da parotite;</td></tr>
<tr><td>da tubercolosi o idrocele;</td></tr>
<tr><td>da tifo.</td></tr>
</table>

Le classificazioni ricordate seguono evidentemente un criterio sempre più o meno ristretto, il quale sembra esclusivamente limitato dalla cognizione del rapporto esistente fra ginecomastia e alterazioni acquisite o congenite dell'apparato endocrino genitale.

Da alcuni AA. è stato, ad esempio, affermato che la ginecomastia sia sempre secondaria all'atrofia testicolare (Declety); Weber, pure ammette che la ginecomastia sia *sempre* data da lesione testicolare, la quale, se non è evidente all'atto dell'esame, è certamente stata evidente prima della pubertà.

Lo studio della questione e l'esame della casistica non possono fare a meno di far rilevare come l'affermazione che la lesione testicolare di per sè sola possa produrre ginecomastia sia da accogliersi con beneficio d'inventario. Basterebbe ricordare la frequenza delle malattie localizzate al testicolo e degli interventi radicali che la chirurgia opera su questo organo, anche in individui di giovane età, per dedurre che se questa sola fosse la causa della ginecomastia, l'affezione dovrebbe essere assai meno rara.

In questo campo le discussioni sono state molto ampie ed estese, ma ho avuto l'impressione che da un certo punto di vista gli studiosi non abbiano tenuto conto di alcune questioni d'importanza primordiale.

È stato citato, ad esempio, il caso degli eunuchi e degli skopzi: dicono gli AA. che in tali individui l'aumento di volume delle mammelle è determinato esclusivamente da un accumulo di grasso che sarebbe la espressione dell'adiposi generalizzata che è appannaggio di questi individui; iperplasia regionale di tessuto adiposo quindi, non della ghiandola mammaria vera e propria.

Questo reperto sembrerebbe quindi contrastare con l'ipotesi della genesi della ginecomastia da disfunzione testicolare; va però osservato, a questo punto che, ammettendo che la ginecomastia sia derivata da elementi sessuali femminili messi in efficenza dall'assenza dell'ormone testicolare, anche gli elementi femminili dovrebbero essere contenuti, a quanto insegna la teratologia, nella ghiandola sessuale maschile stessa. Asportato il testicolo, quindi, verrebbe ad essere asportata anche la gonade femminile: quindi è logico che la ginecomastia non si manifesti.

Il caso quindi degli eunuchi e degli skopzi è molto specifico, specialmente quando si tenga conto anche del fatto che in questi individui la castrazione viene applicata in un periodo molto precoce dello sviluppo corporeo; ciò che verosimilmente dovrebbe determinare delle modificazioni dell'equilibrio ormonico diverse che nel caso di individui castrati a sviluppo corporeo ultimato.

Esclusa quindi l'ipotesi che sia da imputare la mancanza dell'ormone testicolare come causa di ginecomastia, alcuni AA. hanno decisamente affermato, che la ginecomastia sia prodotta da una deficienza della secrezione interstiziale testicolare. Quest'affermazione dovrebbe essere ritenuta erronea sulla base dell'osservazione ripetuta che molti dei ginecomasti sono criptorchidi. Ora è noto che i testicoli ritenuti, pur non avendo generalmente una molto attiva azione spermatogena, conservano tuttavia intatta la loro funzione endocrina: anzi è stato riferito di frequente il fatto della iperplasia talora imponente delle cellule di Leydig corrispondente ad una marcata atrofia della parte seminale.

Di questo fatto va tenuto il dovuto conto, ma non va dimenticata la ipotesi recentemente avanzata da Berblinger che l'ormone testicolare sia secreto dalla parte seminale del testicolo: tale ipotesi ha già avuto molti fautori e anch'essa merita di esser ricordata.

Nel bilancio tuttavia delle ipotesi e controipotesi, ha pure il suo peso il reperto riferito da numerosi AA. di ginecomasti a funzione testicolare completa.

Date queste premesse, sembrerebbe quindi logico, almeno per una parte dei casi di ginecomastia, ammettere l'influenza di altri fattori nel determinismo dell'ipertrofia mammaria.

Tra i fattori presi più seriamente in considerazione quali possibili agenti del determinismo della ginecomastia, sono stati considerati da prima quelli che sembravano porre uno stretto raccordo fra ginecomastia ed apparato endocrino.

Accennerò brevemente alle alterazioni delle tiroidi, paratiroidi, ipofisi ed epifisi che spesso sono state riscontrate nei ginecomasti. Dalla revisione della casistica non sembra possa trarsi alcun elemento sicuro. Anzi. sembrerebbe logica la supposizione che il rapporto fra le alterazioni delle ghiandole sopra ricordate e la ginecomastia, sia più che altro casuale: almeno così farebbero pensare i casi riferiti da Freemann, Mohlig e Weber.

Più interessanti invece, forse anche perchè si ricollegano alla sfera genitale, sono i casi seguenti: Kondoleon, descrisse un caso di ginecomastia unilaterale conseguente a recente pregressa prostatectomia. Casi analoghi ricordano Willéon e Oppenheimer, i quali però parlano di ginecomastia bilaterale. Interessante pure la autoosservazione di Pugliesi di un reperto di ginecomastia transitoria insorto nell'A. stesso all'età di 66 anni in seguito a prostatectomia.

I casi riferiti non sono molto numerosi, ma meritano particolare attenzione, oltre che per l'autorità delle affermazioni sopra riferite, anche dal punto di vista della funzione endocrina ormai universalmente riconosciuta alla prostata: senza contare lo stretto rapporto di correlazione e interdipendenza fra prostata e testicoli.

La correlazione quindi stabilita sicuramente dai casi soprariferiti fra ablazione della prostata e ginecomastia, credo che meriti il più largo interesse.

Ma un'altra delle ghiandole endocrine è stata più volte messa in rapporto con la ginecomastia e affezioni mammarie in genere. Tre casi sono riferiti di ginecomastia in individui portatori di ipernefroma corticale.

Un altro caso, riferito recentemente da Levi ha rivelato la concomitanza di tubercolosi surrenale e urogenitale pure in ginecomastia.

Di fronte ai casi suaccennati, è difficile individuare la parte presa dall'ormone surrenale nella genesi diretta o indiretta della ginecomastia: tanto più sulla base dei casi accennati che sembrerebbero nettamente contradditori, trattandosi nell'un caso di iperplasia, nell'altro di distruzione della surrenale stessa.

Fra gli altri contributi portati a suffragio della ipotesi di una influenza diretta della surrenale nella genesi della ginecomastia, va ricordato quello di Ogston, il quale descrisse due individui di sesso femminile nei quali ad una ipoplasia congenita marcata degli organi genitali si associava un notevole ingrossamento delle surrenali. In soggetti di sesso maschile Krokiewicz, Benda e più recentemente De Crecchio, Marchand, Gunkel, Eigelhardt, Frankel, Kunster, Fibiger, Mittasch descrissero stigmate ermafroditiche associate ad aumento di volume delle surrenali per iperplasia congenita o neo-

formazioni benigne corticali. Più recentemente ancora, anche sulla base delle osservazioni precedentemente riferite, Strauss affermò recisamente che tumori ed iperplasie della corteccia surrenale sono capaci di produrre alterazioni dei caratteri sessuali secondari.

Data la correlazione stabilita anche all'infuori dei casi sopra accennati, fra le ghiandole endocrine in genere e la funzione testicolare, i dati riferiti meritano tutti di essere tenuti in seria considerazione. Riassumendo però le ghiandole a secrezione interna che hanno rivelato i rapporti più stretti fra apparato endocrino e ginecomastia, oltre la ghiandola testicolare, sono la prostata e la surrenale, mentre l'ipofisi, l'epifisi e la tiroide che sono quelle che dal lato funzionale le sembrano più direttamente influire, coadiuvare e forse vicariare la funzione ormonica testicolare non hanno mai dimostrato una diretta influenza.

E veniamo ora all'ultimo, in ordine di tempo, dei fattori considerati quali agenti patogenetici della ginecomastia.

Dal 1904 fino ad oggi è andato sempre più diffondendosi il reperto della ginecomastia nei cirrotici epatici. Silvestrini fu il primo ad occuparsi della questione, tanto che si chiama « segno del Silvestrini » la ginecomastia verificata in corso di cirrosi epatica. Alle osservazioni di Silvestrini seguirono quelle di Corda, Pellegrini, Tattoni, Zanalda e Levi: in tutto ammontano a circa 10 i casi descritti.

Il reperto della ginecomastia in corso di cirrosi epatica ha vivamente preoccupato e molto interessato gli studiosi dell'argomento. Anzitutto nell'intento di ricercare un nuovo aspetto della alterazione del metabolismo della cirrosi epatica; in secondo luogo perchè in questo caso appariva meno nettamente dimostrato uno stretto rapporto fra ghiandole a secrezione interna e ginecomastia.

Dirò subito che le spiegazioni apportate per identificare una patogenesi della ginecomastia nel caso in questione, non hanno ancora trovato sufficienti consensi.

In un primo tempo l'origine della ginecomastia fu attribuita, sulla base di molto problematiche affinità metaboliche, alla protratta alimentazione lattea dei cirrotici epatici; in un secondo tempo alla stasi delle vene mammarie caratteristica della cirrosi. Ambedue queste ipotesi, e specialmente la prima, meritano appena di essere ricordate; soltanto tenendo presente la estrema frequenza sia della dieta lattea, che dei casi di stasi delle vene mammarie conseguenti o no a cirrosi epatica, in confronto alla relativa rarità della ginecomastia, risultano assolutamente insufficienti le spiegazioni proposte. Ricorderò anche che Levi, esaminati 59 casi di cirrosi epatica venuti all'autopsia nell'Istituto di Anatomia Patologica di Firenze negli anni dal 1926 al 1929, in un solo caso ha trovato segni di ginecomastia.

Il Corda orientò invece il concetto patogenetico nel senso di ricondurre la ginecomastia da cirrosi epatica alle ginecomastie da disfunzione testicolare: è noto infatti e ben chiaro risulta dai lavori di Weichselbaum e Kyree come la maggior parte delle atrofie testicolari, dipenda, oltre che dall'alcoolismo cronico, anche dalla cirrosi epatica alcoolica o no; i detti autori in 37 casi di cirrosi alcoolica e 4 di non alcoolica hanno constatato una atrofia del testicolo di vario grado. Conclusioni analoghe portò Oiye sempre nei cirrotici.

Una controprova della base biologica di questa correlazione fra ginecomastia e lesioni epatiche, nonchè fra fegato e testicoli, ha portato lo Schopper mediante ricerche sperimentali con lesioni del fegato, le quali conducevano a gradi varii di riduzione della funzione germinativa fino alla completa atrofia dei canalicoli seminali.

La ricerca istologica del resto, nei casi di Pellegrini, Manai e Corda, ha dimostrato contemporaneamente alla cirrosi epatica, l'atrofia e sclerosi testicolare con grave compromissione delle ghiandole a secrezione interna.

In questo modo anche la ginecomastia da cirrosi epatica ha trovato la sua spiegazione e la sua base fondamentale in una lesione testicolare.

Un particolare cenno merita dal punto di vista della patogenesi della ginecomastia *la forma essenziale e familiare della ginecomastia stessa.* I casi pubblicati non ricordano lesioni di altri organi che possano essere messi in rapporto con lesioni degli organi ricordati quali possibili agenti della ginecomastia stessa.

Dei casi pubblicati, quelli di Handsyde, Bürgi, Erdheim sono i più persuasivi per la dimostrazione dell'esistenza di una ginecomastia essenziale. Nei casi ricordati l'ipertrofia delle glandole mammarie non permetteva d'affermare dal lato istologico e clinico, la natura blastomatosa del processo in esame. Di fronte a casi di questo genere, la questione della patogenesi della ginecomastia in rapporto di esclusiva dipendenza di lesioni primitive generiche del sistema endocrino, sembra spostarsi, dirigendo in certo modo la questione verso una più vasta concezione, la quale dovrebbe ammettere una base costituzionale per i ginecomasti. Altrettanto sembrerebbero dimostrare la descrizione di Bonhoff e quella di Fetscher sulla ginecomastia familiare, caratteristica specialmente quella del secondo autore nella quale vengono descritti due casi di ginecomastia in due fratelli non gemelli.

Ricordando quanto fin da principio ho ammesso, bisogna tenere bene presente che le lesioni testicolari e delle ghiandole endocrine più svariate, la stessa cirrosi epatica, sono molto più frequenti di quanti non siano i casi di ginecomastia: tanto che verrebbe fatto di porre la questione se gli individui trovati affetti da ginecomastia in conseguenza in ordine di tempo di malattie o squilibri del sistema endocrino, sarebbero stati affetti da ginecomastia anche se non si fosse verificata la malattia a carico delle ghiandole endocrine.

Questo permetterebbe di pensare la esistenza di casi di ginecomastia essenziale e certamente di quella familiare. Il concetto del Biedl, di « individui con una base ermafroditica relativa alle mammelle » e il concetto di Levi « di individui atti a diventare ginecomasti » sembrano pure confortare questa ipotesi.

È inteso che la turba dell'equilibrio endocrino o più generalmente dell'equilibrio organico possa avere la sua importanza come momento patogenetico della messa in atto della ginecomastia, ma che esista una predisposizione, vale a dire una base costituzionale della affezione, sembrerebbe logico ammettere.

Uno speciale ricordo meritano i casi descritti da Herrenschmidt e Carayannopoulos nei quali gli AA., sulla base degli esami istologici praticati, prospettavano la ginecomastia come di natura infettiva: e più specialmente Herrenschmidt parlò di una tossiinfezione cronica non meglio determinata.

Carayannopoulos invece, descrivendo tre casi di individui con ginecomastia unilaterale, ammise la possibilità che almeno uno dei casi accennati, nel quale la ginecomastia si era svolta in concomitanza con una adenopatia ascellare, fosse di natura infettiva locale. Ritornerò in seguito sull'argomento, limitandomi per ora ad accennare l'ipotesi formulata.

*
* *

Dato quanto sopra ho riferito, la questione della ginecomastia sembra che per così dire faccia un passo indietro, riportando il problema della patogenesi su di una base unica per tutti i casi descritti: il problema sarebbe quello della ricerca della base congenita senza la quale pare non possa insorgere la ginecomastia.

Gli orientamenti moderni della biologia, e specialmente della endocrinologia e patologia costituzionale, hanno favorito il sorgere di nuove teorie ed ipotesi sulla intersessualità. Numerosi AA. si sono occupati dell'argomento con ricerche sperimentali molto accurate: non è qui il caso di ripetere le complicate ricerche di Goldschmidt, di Wilson, di Henking, di Wolf, di Mac Clung, di Seiler, ecc. In tesi generale, volendo riassumere gli esiti più probativi delle ricerche sperimentali degli AA. suddetti, si può ritenere che gli stati ermafroditici siano dovuti ad una alterazione dell'eterocromosoma o cromosoma del sesso, alterazione che, esistendo nelle cellule sessuali all'atto della fecondazione, viene a creare nell'individuo a sviluppo ultimato una potenzialità etero-sessuale.

Questa tendenza verso l'altro sesso può rendersi eventualmente effettiva e palese per causa di varii agenti, fra i quali logicamente, le modificazioni della secrezione interna delle gonadi dovrebbero avere il massimo valore. Insorgerebbero allora nell'individuo i varii aspetti dell'ermafroditismo (M. Levi).

Lo stesso M. Levi vorrebbe interpretare in questo senso il fenomeno della ginecomastia: considerando cioè la ginecomastia come l'esponente della potenzialità etero-sessuale di un individuo di sesso maschile, potenzialità molto meno rara, a detta dell'A. stesso, di quanto non si creda. La tendenza eterosessuale rimarrebbe allo stato latente finchè non insorga una condizione anomala che le permetta di rendersi palese con una ipertrofia delle ghiandole mammarie: logicamente la condizione anomala potrebbe essere un'alterazione del testicolo o di altra ghiandola a secrezione interna. Il fatto sembrerebbe avvalorato dal grande numero di pseudoermafroditismi maschili e di malformazioni dell'apparato urogenitale (ipo ed epispadie) unite a ginecomastie: pure in tal senso sembrerebbero orientare i casi relativamente numerosi di corionepitelioma del testicolo associati a ginecomastia bilaterale molto pronunziata.

In conclusione la ginecomastia potrebbe esser considerata come una manifestazione pseudoermafroditica, la cui entità sarebbe in dipendenza della maggiore o minore entità dei cromosomi del sesso e dalle variabili azioni endocrine: vale a dire, tenendo conto della classificazione dell'Hirschfeld, i ginecomasti sarebbero da considerarsi come degli ermafroditi somatici (M. Levi).

L'ipotesi riferita merita la più attenta considerazione in quanto che sembra poter dare una spiegazione sufficiente di tutti i casi di ginecomastia ricordati: l'unica eccezione che si potrebbe fare alla ipotesi stessa sarebbe quella

della possibilità riscontrata in non pochi casi isolati di ginecomastia unilaterale. Tale questione, che ha preoccupato notevolmente gli studiosi dell'argomento, in quanto sembra contrastare in certo modo l'origine ormonica della ginecomastia, potrebbe appoggiare il concetto, accennato dall'Aievoli, il quale, con argomenti non sempre molto chiari ed evidenti, ha cercato d'indirizzare le ricerche sulla patogenesi della ginecomastia, tentando di documentare « le rispondenze fra codeste evoluzioni dell'apparato mammario e i blastomi di esso ». Non è il caso qui di discutere la opportunità di un indirizzo patogenetico verso il blastoma nel caso della ginecomastia. È certo, tuttavia, che l'Aievoli ha molto opportunamente richiamato alla ribalta le osservazioni dimenticate il più spesso del Cecca, del Nunzio e del Palermo, i quali tre AA. avevano portato a conclusione dei loro studi sulla ginecomastia, il concetto che « la mammella maschile non è un organo rudimentale ». Le stesse conclusioni, o per lo meno molto simili, ha portato l'Erdheim, che nel Policlinico di Vienna, ebbe occasione di illustrare 12 casi di ginecomastia operati nel Policlinico stesso in un breve lasso di tempo e in individui di età diversa fra i 13 e 70 anni.

Come ripeto, non è possibile fin da ora ammettere o sostenere l'ipotesi formulata dall'Aievoli, ipotesi che mi limito quindi a citare unitamente alle altre numerose ipotesi che hanno finora variamente interpretato la eziopatogenesi della ginecomastia.

Da rammentarsi ancora è invece il lavoro di Erdheim, il quale, data la vastità del materiale esaminato, ha potuto raccogliere dati istologici molto interessati in merito all'istologia della mammella maschile iperplastica.

I risultati degli esami istologici, che sono fra i più attendibili di quelli segnati dai varii AA., hanno permesso all'Erdheim di descrivere un quadro istologico della mammella dei ginecomasti molto completo. In rapida sintesi esso viene riferito nei termini seguenti: una ipertrofia dei costituenti sia connettivali che ghiandolari con prevalenza della iperplasia connettivale rispetto a quella epiteliale. Lo stroma accresciuto contiene qua e là piccoli lobi adiposi: dei costituenti ghiandolari sono principalmente aumentati i minimi condotti escretori e le gemme terminali e rispettive vescichette ghiandolari. L'epitelio tende spesso alla pluristratificazione, riempiendo i lumi dei condotti a guisa di produzione di pomice. Tali conclusioni si ravvicinano abbastanza nettamente a quelle già precedentemente riferite nei contributi portati da Cecca, Del Nunzio e Palermo. E simile è il quadro istologico riferito dalla grande maggioranza degli AA.

CASISTICA.

CASO I. — S. Floreano, di a. 32. Diagnosi clinica: tubercolosi fibrosa del polmone sinistro, empiema tubercolare in corso di pneumotorace.

Storia clinica. — Entra in Ospedale il 5 febbraio 1928.

Nulla d'importante nei precedenti ereditari. Non casi di ginecomastia nè in linea ascendente nè collaterale.

Nato di parto normale ebbe allattamento materno. Non sofferse dei comuni esantemi dell'infanzia. Sviluppo psichico e somatico normali. Prestò servizio militare. Nega le malattie veneree, non è bevitore. Sposato a 24 anni con donna sana ebbe due figli tuttora viventi e sani, non aborti.

Da qualche mese prima del suo ingresso in Ospedale soffre di tosse con catarro e febbricola serotina.

È un soggetto della 2ª combinazione morfologica del De Giovanni, di costituzione scheletrica regolare, in condizioni generali discrete. Non segni d'ipogenitalismo, tiroide e testicoli normalmente sviluppati, stato della cute, sviluppo e distribuzione dei peli normale. Nulla che possa far rilevare alcun disturbo a carico delle ghiandole endocrine.

A carico dell'apparecchio respiratorio il malato presenta numerosi addensamenti a tipo broncopneumonico, confluenti nelle regioni apicale e sottoclaveare sinistra. Positiva la ricerca del bacillo di Koch nell'espettorato.

S'inizia un pneumotorace sinistro che riesce completo. Dopo un anno di cura regolare compare nel cavo pleurico sinistro la presenza di un versamento sieroso che tolto si riproduce e si trasforma in empiema.

Dopo tre anni dell'inizio del pneumotorace, perdurando l'empiema, il paziente si

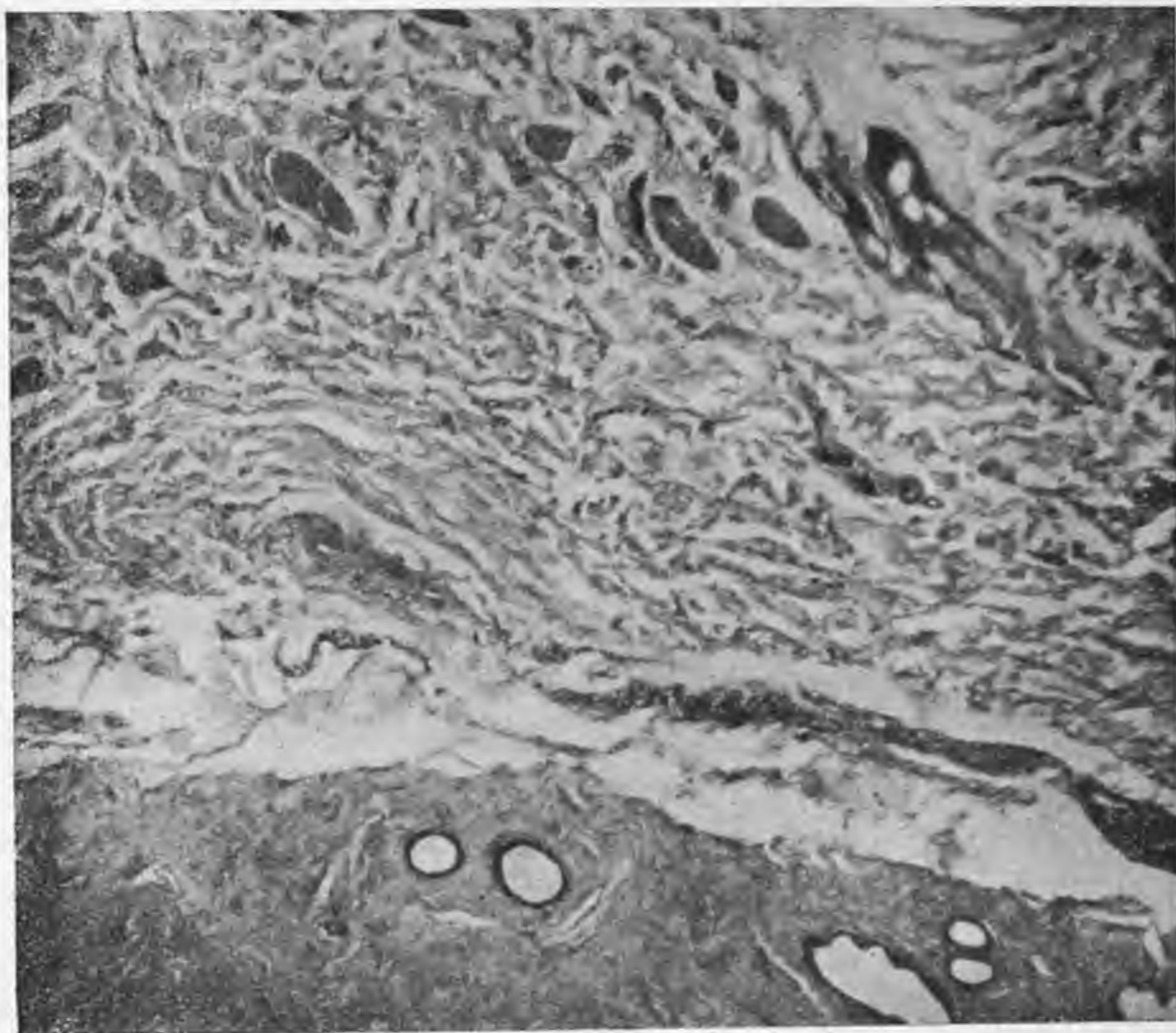



FIG. 1. — Caso I. Iperplasia di tessuto muscolare liscio sottocutaneo (sfintere areolare). Ingrandimento: oculare 2 Koristka, obbiettivo 3 Leitz.

accorge che le mammelle bilateralmente si fanno più grosse e leggermente sporgenti, senza dolori nè alcun disturbo soggettivo.

Alla palpazione le mammelle si apprezzano più grosse che di norma, ben circoscritte, mobili sui piani sottostanti; piuttosto dure, non dolenti. Il loro volume si può paragonare a quello di due piccoli mandarini, la mammella di sinistra è un poco più grossa della destra. Non esiste reazione delle linfoghiandole ascellari.

Le mammelle rimangono così stazionarie fin che il malato muore dopo un anno per cachessia.

Autopsia. Diagnosi anatomica: tubercolosi del polmone sinistro e della pleura.

Nient'altro di speciale a carico degli organi, all'infuori delle solite degenerazioni parenchimali.

Le mammelle prelevate sono di un diametro di 8 cm. a destra e 9 a sinistra del peso, compresa la cute di cui sono ricoperte, di gr. 65 a sinistra e 58 a destra. L'esame anatomico delle mammelle stesse fa rilevare come esse sieno costituite da un cercine anulare grosso dello spessore di 2 cm. circa a sezione ovalare: tale cercine, che si estende al di là della regione areolare della cute soprastante, presenta una zona vuota nell'interno della quale zona non è dato di rilevare altro che scarso tessuto connettivo lasso. Le due mammelle che presentano, salvo lievi differenze di volume, lo stesso aspetto anatomico, vengono fissate in formalina al 10 %.

Dopo la fissazione vengono prelevati alcuni frammenti: alla sezione il tessuto che forma per così dire la mammella iperplastica, appare molto duro e consistente con aspetto biancastro delle superfici di sezione dalle quali col raschiamento si estrae uno scarso liquido mucoso filante.

Per le ricerche istologiche vengono praticate sezioni da inclusioni in paraffina colorate con ematossilina eosina, Van Gieson e miscela Gallego Beccari. L'esame di queste sezioni fa rilevare quanto segue:

Non si notano alterazioni rilevanti a carico della cute; è soltanto notevole il fatto della intensa iperplasia dei fasci muscolari circolari propri della regione mammaria. Tali fasci muscolari appaiono compresi nel tessuto sottocutaneo e sono più nettamente evidenti che non nel tessuto sottoareolare normale. Ghiandole sudorifere sebacee, ecc. appaiono perfettamente normali.

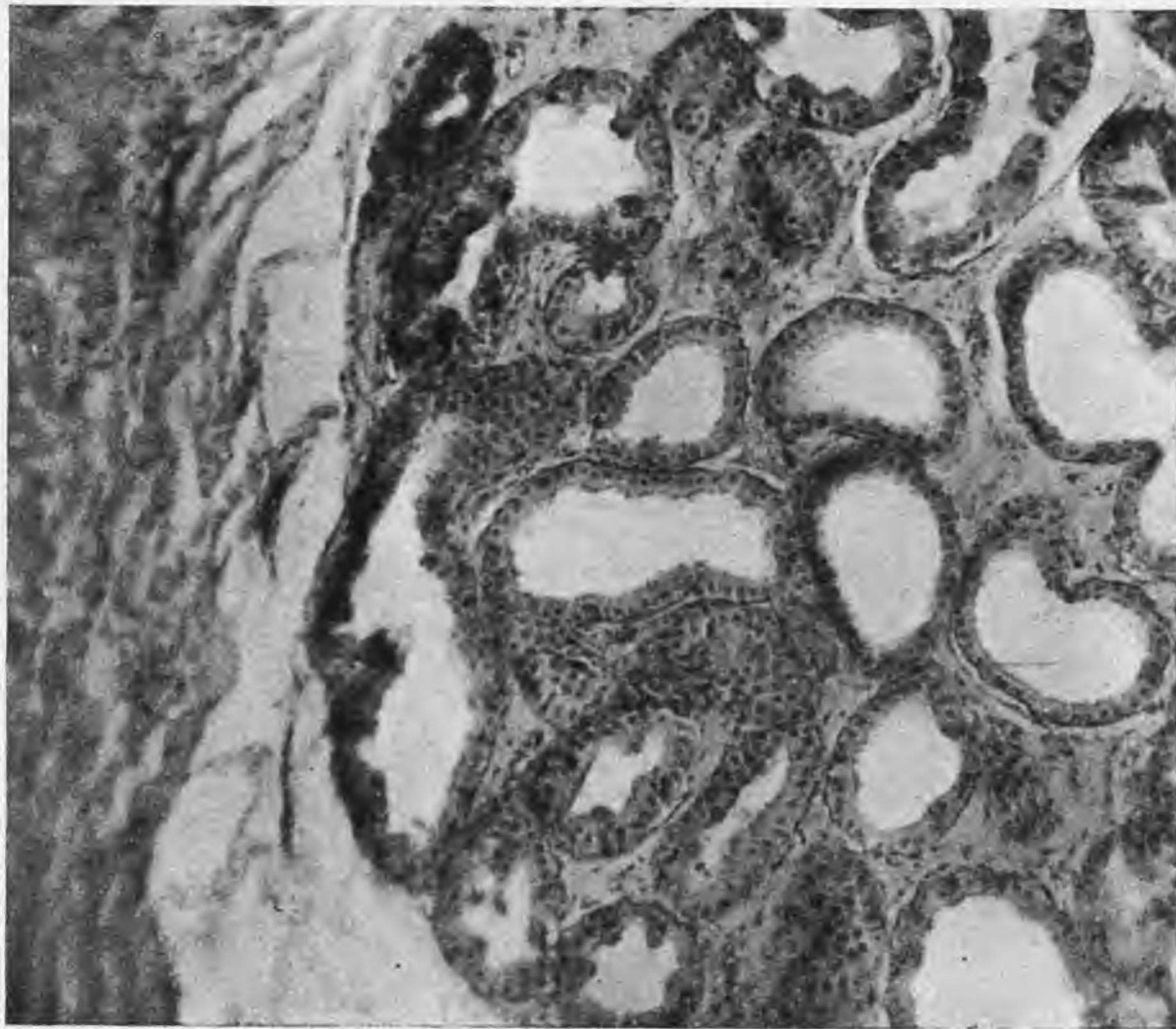



FIG. 2. — Caso I. Acini ghiandolari nella regione sottoareolare. Ingrandimento: ocul. 2 Koristka, obbiettivo 3 Leitz.

Al di sotto del connettivo sottocutaneo dal quale rimane separato da uno strato bene evidente di connettivo lamellare compare una capsula connettivale che circonda la ghiandola mammaria. Le caratteristiche della capsula e del connettivo che la circonda sono particolarmente segnate dalla presenza di numerosi lobuli di tessuto adiposo, i quali presentano una evidente caratteristica che è quella di un'attiva proliferazione degli elementi cellulari propri, tanto da dare spesso l'impressione del connettivo e del tessuto adiposo embrionale. Molto numerosi i vasi sanguigni e linfatici della regione, particolarmente evidenti in corrispondenza del tessuto adiposo in proliferazione.

Al disotto della capsula, la ghiandola mammaria sembra in grandissima parte costituita da un ammasso evidente di connettivo fascicolato, il quale però anche nelle colorazioni specifiche del connettivo, non si presenta così compatto come avrebbe fatto presumere l'esame macroscopico È anzi caratteristico il fatto della particolare lassezza del connettivo stesso. I fasci non sembrano avere una direzione determinata: alcuni sono diretti longitudinalmente, altri parallelamente, altri perpendicolarmente al piano cutaneo. L'unico reperto costante a carico del connettivo è che la maggiore compattezza dei fasci del connettivo stesso si verifica negli spazi compresi fra i tubuli ghiandolari che lo traversano: vale a dire che quanto più ci si avvicina alla parete dei tubuli ghiandolari, tanto più il connettivo si presenta lasso e meno evidenti risultano i quadri isto-

logici nelle sezioni colorate coi colori connettivali. Si può dire anzi che quanto più ci si avvicina alla parete esterna dei tubuli ghiandolari, tanto più il connettivo assume carattere di connettivo giovane ed immaturo formato quasi esclusivamente di cellule e di scarse fibre debolmente acidofile. Nella massa quindi del connettivo compatto fortemente colorato spicca con particolare evidenza la zona del connettivo peritubulare, la quale contrasta con la precedente per la scarsezza di fasci e l'abbondanza di elementi nucleati. Anche nel contorno dei vasi sanguigni e linfatici si nota molto evidente una proliferazione di connettivo e pure notevole appare la diapedesi dai più piccoli capillari di elementi polinucleati, non sempre molto evidente, ma a volte più accentuata. I tubuli ghiandolari presentano molto evidenti le caratteristiche dei tubuli galattofori: ve ne sono di dimensioni varie, tutti dal più al meno di forma rotondeggiante. L'epitelio che li riveste all'interno è formato in genere da uno o più strati di cellule piccole cubiche molto ravvicinate le une alle altre e così fortemente tingibili con l'ematossilina da ren-

Fig. 3. — Caso I. Tubuli galattofori circondati da abbondante connettivo fascicolare. Iperplasia del tessuto adiposo. Ingrandimento: oculare 2 Koristka, obbiettivo 3 Leitz.

dere molto difficile la identificazione dei singoli elementi cellulari nei loro contorni; nel complesso però l'epitelio sembra molto lasso e quasi costantemente poggia su una membrana connettivale molto delicata, al disotto della quale si osservano numerosi spazi linfatici.

La disposizione quindi nell'insieme concorda abbastanza da vicino il quadro istologico dei cosidetti adenomi dei dotti galattofori.

Un reperto assai caratteristico è quello che si osserva nella regione sottoareolare, vale a dire un accumulo di acini ghiandolari molto dilatati i quali si presentano rivestiti nell'interno da epitelio composto di elementi cilindrici monostratificati. I singoli acini ghiandolari sono più o meno dilatati e contengono scarsi detriti amorfi debolmente colorati dall'ematossilina. Tali acini ghiandolari sono accumulati a formare un piccolo nodulo quasi isolato dal resto della ghiandola mammaria (vedi microfotografie). La posizione esatta di questo piccolo nodulo in rapporto all'areola mammaria è, a quanto si può desumere all'esame istologico della zona pigmentata della cute, in immediata corrispondenza del capezzolo della mammella.

Caso II. — I. Cesare, di a. 47. Diagnosi clinica: broncopolmonite caseosa bilaterale evolutiva.

Storia clinica. — Nulla d'importante nel gentilizio. Non ginecomastie nè in linea ascendente nè collaterale.

Non malattie degne di nota nell'infanzia. Sviluppo pisichico e somatico regolari. Prestò servizio militare. Nega le maattie veneree, non bevitore.

Sposato a 27 anni con donna sana ebbe 3 figli dei quali uno tuttora vivente e sano, due morirono nella prima infanzia per malattie imprecisabili.

Entrò la prima volta in Ospedale 7 anni fa perchè affetto da tbc. ulcerativa al polmone destro. Gli venne istituito un pneumotorace destro che procedette regolarmente per due anni al termine dei quali venne sospeso per sopraggiunta guarigione clinica.

Ritornò alle sue occupazioni in buone condizioni di salute fino all'aprile del 1931 quando ricominciò ad avere tosse con espettorato e febbre.

Fig. 4. — Caso II. Lobulo adiposo con evidente proliferazione degli elementi cellulari: Ingrandimento: oculare 2 Koristka, obbiettivo 3 Leitz.

Rientra in Ospedale il 19-VI-1931.

Si tratta di un soggetto della 3ª combinazione morfologica del De Giovanni, di costituzione scheletrica regolare, in condizioni generali molto scadenti. Non segni di ipogenitalismo, nessuna disfunzione è possibile mettere in evidenza a carico delle ghiandole endocrine e particolarmente dei testicoli e della tiroide

A carico dell'apparato respiratorio presenta addensamenti a tipo broncopneumonico diffusi nei due polmoni. Bacilloscopia dell'espettorato positiva.

Da circa otto mesi si è accorto che le mammelle si sono andate ingrossando bilateralmente senza dolori.

All'esame le mammelle si presentano iperplastiche, del volume circa di una noce, mobili sui piani sottostanti con cute integra, di consistenza piuttosto dura, non dolenti. Non tumefazione delle linfoghiandole ascellari. Così rimangono all'incirca stazionarie finchè il malato viene a morte per evoluzione del male il giorno 11-I-1932.

Diagnosi anatomica: tubercolosi polmonare bilaterale ulcero-caseosa; degenerazioni parenchimali.

Le mammelle prelevate sono di un diametro di 7 cm. a destra, e 7 cm. e mezzo a sinistra: il peso, compresa la cute di cui sono ricoperte, è di gr. 50 a sinistra e 48 a destra.

L'esame anatomico fa rilevare un aspetto identico a quello descritto per il caso precedente, vale a dire un cercine anulare carnoso si estende al di là della regione areolare e presenta una zona vuota al centro del cercine stesso corrispondente alla zona centrale dell'areola cutanea. Dopo fissazione in formalina, il cercine appare molto più evidente per la retrazione della cute soprastante, retrazione che determina un infossamento molto marcato dell'areola stessa.

L'aspetto delle sezioni del pezzo fissato è identico a quello descritto nel caso precedente.

L'esame istologico ha dato risultati perfettamente analoghi a quelli riferiti nel caso precedente; anche in questo caso colpisce la intensa iperplasia dell'apparato muscolare liscio della cute. Una iperplasia vascolare linfatica e sanguigna del connettivo sottocutaneo. I lobuli di tessuto adiposo circostanti alla capsula propria della ghiandola mammaria presentano un'intensa proliferazione molto tipica e molto evidente (vedi microfotografia). Il connettivo presenta le stesse caratteristiche descritte nel caso precedente di compattezza in tutto l'ambito della ghiandola mammaria, all'infuori che nel mediato contorno dei tubuli ghiandolari. Dagli esami eseguiti in questo caso sembra pure che si possa rilevare quanto segue, che cioè il tessuto adiposo in attiva proliferazione, già più volte ricordato, è quello che fornisce gli elementi mesenchimali necessari alla formazione del tessuto mesenchimale della ghiandola mammaria, dato specialmente il fatto che, specialmente alla periferia della ghiandola, dove i lobuli adiposi presentano la più evidente attività proliferativa, si notano frequentemente i lobuli adiposi stessi entrare quasi gradatamente a far parte dello stroma ghiandolare, formando il rivestimento connettivale ai tubuli ghiandolari più periferici.

Anche in questo caso si è potuto osservare un lobulo centrale sottoaereolare ben distinto topograficamente dal resto del parenchima della ghiandola, formato da tubuli, evidentemente acinosi molto ravvicinati gli uniti agli altri, vale a dire senza l'intermezzo fra un tubulo e l'altro dei larghi strati connettivali descritti nel resto del parenchima ghiandolare. Anche in questo caso l'epitelio presenta le caratteristiche più sopra ricordate totalmente diverse da quelle dell'epitelio che riveste i tubuli galattofori della ghiandola ipertrofica.

Caso III. — G. Antonio, di a. 19. Diagnosi clinica: tbc. polmonare sinistra in corso di cura di pneumotorace artificiale

Storia clinica. — Padre, tre sorelle e un fratello morti per tbc. polmonare.

Non casi di ginecomastia nè in linea ascendente nè collaterale.

Nato di parto normale ebbe allattamento materno. Dei comuni esantemi dell'infanzia soffrì di morbillo, ebbe sviluppo psichico e somatico regolari. Nega le malattie veneree, non è alcoolista.

Stette sempre bene fino al marzo 1931 quando, in pieno benessere, ebbe improvvisamente emottisi. Venne subito ricoverato in Ospedale.

Esame obbiettivo. — Soggetto appartenente alla 3ª combinazione morfologica del De Giovanni, di costituzione scheletrica regolare, in condizioni generali scadenti.

Non segni d'ipogenitalismo, nulla a carico delle ghiandole endocrine.

A carico dell'apparato respiratorio piccoli addensamenti a tipo broncopneumonico, disseminati nelle regioni apicale e sottoclaveare sinistra. Bacilloscopia dell'espettorato positiva. Viene subito istituito un pneumotorace sinistro che procede regolarmente fino ad oggi.

A nove mesi dal suo ingresso in Ospedale si è accorto che la mammella di sinistro si andava lentamente e progressivamente ingrossando senza dargli dolore nè altra molestia, dopo poco tempo anche la destra s'ingrossava pur restando più piccola della sinistra.

Al momento attuale le mammelle si presentano iperplastiche, sporgenti, più grosse che di norma, la destra evidentemente più voluminosa della sinistra, la cute è integra, le mammelle sono mobili sui piani sottostanti, non dolenti alla pressione, piuttosto dure. Non esiste reazione delle linfoghiandole ascellari.

Non si è creduto opportuno procedere in questo caso al prelevamento di una biopsia della mammella, mentre si ritiene più opportuno presentare due fotografie del torace dell'individuo in questione (fig. 5 e 6).

Riassumendo le osservazioni ed i reperti messi in evidenza dall'esame anatomico ed istologico, si può rilevare quanto segue:

1) Anatomicamente l'ipertrofia della ghiandola mammaria è costituita da una massa compatta la quale sembra accrescersi in direzione centrifuga dall'areola mammaria, vale a dire la ipertrofia più marcata è quella della parte più centrale della ghiandola, mentre nella zona periferica la iperplasia stessa va gradatamente attenuandosi.

2) Istologicamente gli elementi degni di maggiore rilievo sono i seguenti:

a) una notevole iperplasia dell'apparato muscolare liscio sottocutaneo sottostante l'areola mammaria (sfintere sottoareolare);

b) una marcata iperplasia del connettivo perighiandolare particolarmente notevole a carico dei lobuli adiposi che circondano la ghiandola stessa;

c) fanno parte del tessuto proprio della ghiandola mammaria iperplastica due tipi di tessuto epiteliale; il primo è quello che riveste internamente i tubuli ghiandolari a tipo di galattofori, il secondo è quello che riveste i gruppi di acini ghiandolari descritti e riprodotti nella fig. 2 i quali presentano le caratteristiche più evidenti dell'epitelio acinoso;

d) nonostante le numerose ricerche compiute non è stato possibile dimostrare che rapporti di contiguità fra acini ghiandolari e dotti galattofori;

FIGG. 5-6. — Caso III. Fotografie del torace.

e) l'ipertrofia, molto evidente dello stroma ghiandolare sembra avere esclusivamente colpito il tessuto mesenchimale circostante i dotti galattofori.

Collegando questi reperti con quelli noti, non troviamo niente di particolarmente nuovo da segnalare. Forse nei casi da me esaminati è più evidente la iperplasia muscolare cutanea, iperplasia che potrebbe probabilmente essere imputabile alla iperplasia totale dell'organo.

Nei rapporti coll'esame anatomico merita di essere rilevato il fatto che le lesioni riscontrate a carico dei varii organi sono in grado molto limitato: l'esame esteso a frammenti di tutte le ghiandole a secrezione interna non ha dato nè macroscopicamente, nè microscopicamente reperti degni di nota.

L'esame del fegato e della milza non ha neanch'esso fatto rilevare niente di notevole, se si toglie tanto nel primo come nel secondo caso le note degenerative parenchimali (degenerazione grassa) rilevabili soltanto all'esame istologico. La stessa milza, all'infuori di un tumore cronico di milza con note di ialinosi iniziale dei centri follicolari confermata all'esame istologico, non ha permesso di rilevare nient'altro di notevole.

Vediamo ora a quali tipi di ginecomastia potrebbero essere assegnati i tre casi da me descritti.

L'esame anatomico e clinico portano ad escludere, come abbiamo visto, qualsiasi alterazione inerente alla sfera genitale, sia per quanto riguarda le alterazioni congenite, sia per quello che riguarda le alterazioni acquisite. Così pure per quanto riguarda le lesioni a carico delle altre ghiandole a secrezione interna, non si è avuto alcun reperto che potesse dare qualche indizio a chiarimento della patogenesi dei casi in esame.

Le lesioni epatiche, in ambedue i casi, limitate ad una degenerazione grassa con modica reazione mesenchimale, più evidente nel primo che nel secondo caso, non è certamente di grado tale da poter far supporre nelle lesioni stesse sopra ricordate una causa efficiente della ginecomastia comparabile alla ginecomastia dei cirrotici epatici.

Escluse le affezioni acquisite e congenite della sfera genitale delle ghiandole a secrezione interna e del fegato, rimarrebbero da considerare la ginecomastia essenziale e familiare, dato che non credo debba tenersi conto del fatto della stimolazione per contiguità, nel caso n. 1, con empiema tubercolare di antica data. Dal punto di vista familiare in tutti e tre i casi non è stato dato trovare nell'anamnesi dei soggetti in esame, nessun dato che potesse ricordare altri casi di ginecomastia. Rimarrebbero quindi da considerare due possibilità, vale a dire della ginecomastia a tipo infettivo quale viene descritta da Carayannopoulos e Herrenschmidt, oppure la ginecomastia essenziale non conseguente a malattie infettive del tipo di Erdheim, Handsyde, Bürgi.

Nei casi di Carayannopoulos, il fatto di reale interesse che ha fatto pensare in un primo tempo che la ginecomastia fosse la conseguenza di un fenomeno infettivo *locale*, è stata la reazione ganglionare messa in evidenza a carico di una ghiandola linfatica ascellare. Bisogna tener presente il fatto che il caso esposto da Carayannopoulos era il seguente: un uomo di 48 anni, padre di 7 figli, che aveva sofferto di parotite all'età di 10 anni: la iperplasia si era manifestata due anni prima nella regione della mammella sinistra che divenuta prima spontaneamente dolorosa, ha cominciato a ingrossare lentamente e progressivamente: dolori prima localizzati alla regione mammaria avevano cominciato a irradiarsi dal lato dell'ascella destra.

Le caratteristiche somatiche dell'individuo non davano assolutamente a pensare ad una costituzione ipogenitale: esisteva una atrofia del testicolo sinistro per varicocele ed una modica atrofia del destro.

Asportata la mammella, si è ottenuta una perfetta guarigione per prima. Nel caso in questione, Carayannopoulos ha pensato di edificare sulla base della reazione ganglionare la ipotesi di una origine infettiva della ginecomastia in questione.

Negli altri due casi dello stesso A. si trattava di ginecomastia unilaterale sinistra in soggetti giovani con note somatiche di ipogenitalismo che presentavano una atrofia testicolare unilaterale, probabilmente conseguente a una parotite sofferta dieci anni prima.

I casi di Herrenschmidt elencati sotto il termine di « galattofibromi benigni » i quali, sulla base della descrizione istologica, possono facilmente essere compresi nel numero delle ginecomastie, sono stati tutti osservati in individui dai 50 ai 70 anni. L'Herrenschmidt, sulla base dell'esame istolo-

gico e in particolare dei reperti a carico delle proliferazioni connettivali, delle infiltrazioni, per quanto molto rare di neutrofili, eosinofoli e linfociti, ha creduto opportuno porre l'ipotesi che nei tumori da lui esaminati si potesse concepire la possibilità della esistenza di una molto indeterminata infezione di andatura e natura particolari che avrebbe dato origine a questa iperplasia connettivale. L'ipotesi è talmente indeterminata e circondata da così larghe riserve, che riesce impossibile concludere anche in merito alla convinzione dell'A. stesso, il quale del resto, al termine del lavoro, definisce le ginecomastie come tumori benigni a tipo di galattofibroma.

Ho voluto ricordare più dettagliatamente i casi e le ipotesi di Herrenschmidt e Carrayannopoulos perchè questi sono gli unici AA. che hanno più specificatamente messo in campo l'ipotesi della possibilità della natura infettiva della ginecomastia: nei casi da me esaminati, infatti, la natura infettiva della ginecomastia poteva essere messa in discussione.

Dall'esame della letteratura sull'argomento, infatti, quelli da me descritti sarebbero i primi casi di ginecomastia essenziale in individui affetti da tubercolosi cronica polmonare senza localizzazioni all'apparato urogenitale. Non intendo con questo che anche nei casi da me descritti si tratti di ginecomastia di natura infettiva, e tanto meno penserei alla possibilità di una affezione tubercolare delle mammelle iperplastiche da me esaminate: l'esame istologico stesso non permette certamente di dar credito a un'ipotesi di questo genere, mentre largamente conferma il reperto di tessuto in istato di iperplasia molto attiva.

Date le impressioni riportate dallo studio dei casi anatomoclinici dei varii AA. e dei miei, crederei senz'altro di poter assegnare i casi da me descritti al tipo delle ginecomastie essenziali, intendendo con questo di non dare un'eccessiva importanza al processo di tubercolosi cronica polmonare nella genesi della ginecomastia stessa. Tutt'al più crederei verosimile il fatto che la tubercolosi a lungo protrattasi possa avere agevolato quegli squilibri ormonici che sembrerebbero la base della patogenesi della ginecomastia in genere.

Lo studio della questione della ginecomastia, anche al di fuori dei casi da me descritti, mi induce a porre in rilievo i seguenti dati di fatto ad integrazione dell'opinione da me riferita circa l'interpretazione dei casi di ginecomastia descritti:

1) Esistono ginecomasti a funzione genitale completa e normale e d'altronde il caso degli eunuchi e degli skopzi dimostra esattamente che non è la mancanza dell'ormone testicolare quella che determina l'insorgenza della ginecomastia: e questo nel caso particolare accennato sembra molto logico quando si voglia ammettere la esistenza di una intersessualità dei ginecomasti: la gonade femminile, infatti, dovrebbe essere verosimilmente contenuta nel testicolo; è logico quindi che, asportato il testicolo, non possa svolgere la sua azione l'agente endocrino della ginecomastia.

2) Mentre quasi costante è riferita la concomitanza fra anomalia congenita dell'apparato urogenitale e ginecomastia, è veramente sconcertante la enorme sconcordanza riscontrata fra la frequenza di affezioni ritenute capaci di produrre ginecomastia e la frequenza del reperto della ginecomastia nelle affezioni stesse. Tale sconcordanza è in alcuni casi (cirrosi epatica ad esempio) talmente grave da far dubitare addirittura che i pochi soggetti di questo

tipo trovati affetti da ginecomastia, sarebbero stati ginecomasti egualmente anche senza l'intervento della malattia.

La stessa ipotesi sembrerebbe dover potersi ammettere nel caso della concomitanza fra lesioni congenite dell'apparato endocrino (surrenale ad esempio) e ginecomastia: tale concomitanza, mi pare possa essere tenuta presente solo dal punto di vista di dare maggior rilievo al fenomeno malformativo congenito che più verisimiglianza potrà dare alla base congenita della ginecomastia.

3) Sarebbe quindi l'alterazione della funzione ormonica testicolare l'unica ipotesi che sembrerebbe capace di comprendere sotto un unico punto di vista i casi di ginecomastia finora citati e che più verosimilmente di ogni altra potrebbe spiegare i casi da me descritti.

L'alterazione della secrezione ormonica sarebbe verosimilmente determinata da un fattore congenito (eterosessualità), il quale potrebbe essere meglio messo in efficenza da malattie intercorrenti che accentuino turbe endocrine.

RIASSUNTO.

L'A. descrive per il primo clinicamente e anatomicamente tre casi di ginecomastia in individui affetti da tubercolosi cronica dell'apparato respiratorio senza localizzazioni genitali o di altre ghiandole a secrezione interna.

L'A. studiando e discutendo i casi riportati nella letteratura e i suoi viene alla conclusione che l'unica ipotesi capace di spiegare la patogenesi di tutti i casi di ginecomastia finora conosciuti è quella che ammette un'alterazione della funzione ormonica testicolare determinata da un fattore congenito (eterosessualità) e messa in efficenza da malattie intercorrenti che possano accentuare turbe endocrine; per i suoi casi dalla tubercolosi polmonare.

BIBLIOGRAFIA (1).

AIEVOLI. *Concetti biologici sulla G.* Riforma medica, 44, 1928.

ID. *Annali It. di Chirurgia*, 3, 1928.

APERT et DECLETY. *G. unilaterale à la suite de traumatisme des bourses.* Bull. de la Soc. médic. des Hôp. de Paris, 32, 1928.

BARNABÒ. *Sui rapporti fra la gh. interstiziale del testicolo e le gh. a secrezione interna.* Il Policlinico, 1908.

BERBERICHE und JAFFE. *Die Hoden bei allg. Erkrankungen.* Frankf. Ztschr. f. Path., 27, 1922.

BITNY-SCHLIACHTO. *Zur Frage der G.* (con riassunto della casistica russa). Virchow's Arch., 269, 1928.

BITTORF. *Nebennirentumor u. Geschlechtdrusenausfall beim Manne.* Berliner Klin. Virchow, 56, 1919.

BONHOFF. *Ueb. Ursache u. familiares Auftreten von G.* Ztschr. f. die ges. Anatomie, II Abt. 12, 1925-26.

BOTTESELLE. *Sulle correlazioni esistenti fra un caso di paraganglioma del didimo sinistro e un fibroadenoma della mammella con mastodoinia omolat. e G. Bil.* Riv. di Chirurgia, 3, 1924.

BURGI. *Beiträge zur Kenntniss der G.* Inaug. Diss. Zurich, 1902.

BUSCH (Zum). *G. bei Hypernephrom.* Deutsch. med. Wirch., 53, 1927.

CAIRNS. *Neoplasms of the testicle.* Lancet, 210, 1926.

(1) La bibliografia e la casistica anteriori al 1900 possono essere consultate nel TARUFFI: *Sull'ordinamento della Teratologia*, Parte II, Gamberini e Parmeggiani, Bologna, 1900.

GANGER. *La G. nei pazzi.* Il Manicomio, 1891.
CARAYANNOPOULOS. *Sur trois cas de G.* Bull. et mém. de la Soc. Anat. de Paris, 93, 1923.
CARRARA. *Un caso di G. in criminale* Riforma medica, 3, 1896.
CONDOMINE. *G. consécutive à un traumatisme des bourses.* Montpellier Méd., 42, 1920.
CORDA. *Sulla c. d. reviviscenza della mammella maschile nella cirrosi epatica.* Minerva medica, 5, 1925.
CORDES. *Untersuchungen uber den Einfluss akuter u. chron. Allgemeinererkrankungen auf den Testikel, ecc.* Virchow's Archiv, 151.
DARTIGUES. *Sulla cura chirurgica della G.* Presse médic., 1930.
DE VECCHI.*Teratologia generale.* Trattato di Anatomia Patologica. Torino, U.T.E.T., 1904.
DE BIASIO. *La secrezione lattea nei pederasti passivi.* Archivio di psichiatria, 1904.
DIETRICH. *Untersuchungen üb. das Verhalten der menschlichen Brustdruse in erster Lebensjahre.* Virchow's Archiv., 264, 1927.
DURRANCE. *A case of bilateral g. Med.* Journ. a. Rec. New York, 1925.
ERDHEIM. *Ueber G.* Deutsch. Zeitschr. f. Chir., 208, 1928.
ERNST. *Ruckbildungsvorgänge an der Mamma nach Menstruation u. Gravidität.* II Tagung der sudwestdeutisch. Path., april 1924. Frankfurth Ztschfr. f. Path. 31, 1925.
FRANCESCHINI. *Sulla ipertrofia compensatoria dei testicoli dell'uomo.* Endocrin. e Patol. costituz., IV, 1929.
FRANCO. *Tumori della mammella maschile.* La Clin. Chir., 1911.
FREEMANN. *Hyperthyroid in Gemeinschaft mit. G.* The ther. gaz., 1916; cit. in Berliner Klin. Wschr., 53, 1916.
GARBARINI. *I tumori teratoidi del testicolo.* Il Morgagni, 4, 1899.
GASPARINI. *Contributo allo studio della G.* Ibid., 1929.
GIBSON. *Notes on a case of exagerated G.* Edimburgh med. Journ., 30, 1923.
GRUBER. *Beitrage zur Histologie und Pathologie der Mamma.* Virchow's Arch., 248, 1924.
GUSNAR. *Histologische Untersuchungen an mannlichen Brustdrusen als Grundlage zur Erklarung einiger pathologischer Verändelungen der Mamma.* Arch. f. Klin. Chir., 153, 1928.
HAMMET. *G. Endocrinology.* California, 1920.
HARTMANN et PEYRON. *Placentomes et choriomes du testicule.* Bull. de l'Ac. de Méd., 1919.
HERRENSCHMIDT. *Tumeurs du sein chez l'homme.* Soc. Anat. de Paris, 91, 1921.
HERZENBERG. *Beitrage zur Lehre von der G. mit besonderer Berucksichtgung ihrer Beziehung zum Chorionepitheliom beim Manne.* Virchow's Arch, 263, 1927.
INGLEBY. *Two cases of so-called G. in young boys.* Brit. Med. Journ., 1919.
ISRAEL. *Zwei Fälle von Hyperthophie der mann. Brustdruse.* Inaug. Diss., 1894.
KONDOLEON. *Vergrosserung der Brustdruse nach Prostatektomie.* Zentralbl. f. Chir., 47, 1920.
KUTTNER. *Grosse symmetrische Lypome des ganzen Korpers. Madelungscher Getthals u. G.* Berliner Klin. Wschr., 49, 1912.
LAEDERICH et LE GOFF. *Un cas de G. douloureuse guérie par la radiothérapie.* Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 46, 1922.
LANZARINI. *Très tumores de mamma masculina.* Medicina contemp. Lisbona, 1914.
LA PALLIATRE et DERANCOURT. *Les tumeurs de la mamelle du mâle.* Bull. de la Soc. Méd. de pract., 1911.
LAURENT. *Les bisexués-gynécomastes, etc.* Paris, 1894.
LEPPMANN. *Ein Fall von G.* Münchener med. Wschr., 59, 1912.
LEUPOLD. *Beziehungen zwischen Nebennieren u. männl. Keimdrusen.* Veroff. a. d. Geb. d. Kriegs. u. Konst Path., 1920.
LEVI M. *Un caso di ermafroditismo vero nella specie umana.* Endocrin. e Patologia costituzionale. V, 1930.
ID. *L'origine dell'intersessualità* Arch. di Antropol. crimin., Psichiatria e Medic. Leg., 49, 1929.
ID. *Il problema della ginecomastia* Endocrinologia e Patologia costituzionale, vol. V, fasc. IV, Cappelli, Bologna, 1930.
LEVINGER. *Ueber Brustdrusensekretion beim Manne.* Z. Neurol., 116, 1928.
MARANON. *L'action virilisante de la substance cortico-surrénale et de l'hipophyse.* Rev. franç. d'Endocrinologie, 8, 1930.
MANAI. *Contributo alla conoscenza della G. nell'uomo.* Il Policlinico, Sez. Prat., 34, 1927.
MASS. *Ein Fall von G.* Berliner Klin. Wschr., 1913.

MATHIAS. *Ueb. Geschwülste der Niebennierenrinde mit morphogenetischen Wirkungen.* Virchow's Arch., 236, 1922.
MONASCHKIN. *G. u. Hodentumor.* Ztschr. f. Urol., 20, 1916.
MOSKOWICZ. *Mastopathie der mannlichen Brustdruse.* Arch. f. Klin. Chir., 168, 1927.
NOVAK. *Zur Kenntnis der G.* Zentralbl f. Gynäck., 14, 1919.
OIYE. *Ueb. den Einfluss akuter u. chron. allg. Erkrankungen auf die Testikel.* Mitteil. allg. Path. u. Path. Anat. Univer. zu. Sendai, 1928.
OPPENHEIMER. *G. nach Prostatectomie.* Deutsch. med. Woch., 53, 1927.
PELLEGRINI. *La reviviscenza della gh. mammaria nell'uomo affetto da cirrosi epatica.* La Diagnosi, 1926; Semana Méd., 1927.
PISTOCCHI. *Fibromatosi mammaria maschile e G.* Studium, Napoli, 14, 1924.
POMFRET. *Unilateral G.* Brit. med. Journ., 1923.
PRANGE. *Die G. des Mannes u. ihre Beziehungen zum Gesamtkonstitution.* Arch. f. Frauenk., 1926.
PULIESI. *Un caso di G. in seguito a prostatectomia.* Gazz. Ospedali e delle Cliniche, 1930.
RECKENDORFF. *Ein Fall von Chorionepitheliom des Hodens.* Virchow's Arch., 234, 1921.
RICCITELLI. *Un caso singolare di reviviscenza mammaria nell'uomo.* La Riforma Medica, 42, 1926.
ROCHER. *Deux cas de G.* J. de méd. de Bordeaux, 50, 1920.
RUFANOFF. *Sulla questione della G.* (in russo). Russkaja Klinika, 1924.
SCHAUMANN. *Beitrage zur Kenntnis de G.* Inaug. Diss. Wurzburg, 1894.
SCHNELLER. *Erkrankungen der männlichen Brustdruse.* Arch. f. Klin. Chir., 119, 1922.
SCHUCHARDT. *Ueb. die Vegroerung der männl. Brustdruse.* Ibid., 31, 1885.
SCHOEN. *Lymphosarkomatose mit Beteiligung der Bruste bei einem Gynäkomasten.* Frankfurt Ztschr. f. Path., 25, 1921.
SIEGMUND. *G. bei Hodenteratom mit chorion-epithaeliomatosen Metastasen.* Centralbl. f. Allgemeine Path., 28, 1926.
SILVESTRINI. *Reviviscenza mammaria nella cirrosi epatica.* Congr. medico umbro-marchigiano, Gubbio, 1904.
ID. La Diagnosi, 1923.
ID. Riforma Medica, 1926.
STAERK. *Malignes Chorionepitheliom bei einem 26 J. Soldaten.* Frankfurt Zschr. f. Path., 21, 1918.
STEINHAUS. *Ueber Chorionepit. Wucherung beim Manne.* Wiener Med. Woch., 1903.
STIEDA. *Beitrage zur histologischen Kenntnis der sog. G.* Beitr. Klin. Chir., 14, 1895.
TAKAHATA. *Zez Kenntnis der sog. Fibroadenome der männl.* Brustdruse Mittel. Sendai, 1927.
TARUFFI. *Sull'ordinamento della teratologia.* Parte II. Gamberini e Parmeggiani, Bologna, 1900.
TATTONI. *Cirrosi epatica e reviviscenza mammaria.* Rinascenza medica, 1926.
TELLGMANN. *Halbeseitige G. gleichseitigem Hodenverlust.* Deutsch. Med. Woch.
TOBLER. *Zur Kenntnis der G.* Schweiz. med. Woch., 52, 1922.
TOMMASELLI. *L'ormone sessuale.* Il Morgagni, 1929.
VERDOZZI. *Allattamento e ghiandole a secrezione interna.* Il Policlinico, Sez. Med., 33, 1926.
VILLEON. *Cancer du sein chez l'homme.* Bulletin et mém. Soc. de Chirurgie de Paris, 20, 1928.
WAGNER. *Ein Fall von G.* Virchow's Archiv, 101, 1885.
WEBER. *A note on the causation of G.* The Lancet, 210, 1926.
ID. *G. from endocrine disturbances in males.* Med. Press, 126, 1928.
ZENALDA. *Sopra un caso di reviviscenza della mammella maschile nella cirrosi epatica.* Il Policlinico, Sez. Pratica, 34, 1927.
ZILOCCHI. *Indagini anatomo-patologiche su un caso di G.* Il Morgagni, 54, 1912.

Diritti di proprietà riservata. — ***L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.***

Roma, 1932 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XXXIX Roma, 1° Novembre 1932 - XI Num. 11

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Roma.
Direttore: Prof. P. L. Bosellini

La cutireazione nella sifilide.
Valore diagnostico, prognostico e terapeutico del Luotest di Brandt e Müller

pel dott. Luigi Ciarrocchi, assistente.

I primi entusiasmi — purtroppo ancor oggi frequenti nel campo della medicina — suscitati dalle nuove sieroreazioni proposte per la diagnosi della sifilide, non trovarono alimento dal vaglio sereno e preciso fattone dai successivi Ricercatori, i quali in genere stabilirono che nessuna di esse possedeva tutte le doti precipue di una reazione: semplicità, costanza, sensibilità, specificità e che la R. W. doveva ancora considerarsi la reazione sierologica base.

Ma il valore diagnostico della R. W., notevolissimo nella sifilide recente molto rari sono invero i casi di reazioni sierologiche ripetutamente, o costantemente negative in P.ti con manifestazioni secondarie in atto), diviene assai scarso negli stadi avanzati dell'infezione — come del resto nella lue ereditaria — dato che assai alta è in questi la percentuale di sieroreazioni negative, mentre la mancata, o scarsa, ed irregolare cura, oppure le lesioni a carico sia della cute, sia dei vari apparati fanno ritenere certa l'esistenza della malattia.

Appaiono pertanto ben degni di attenzione i tentativi, iniziatisi nel 1906 ed accentuatisi in questi ultimi anni, volti ad utilizzare l'allergia cutanea dei

sifilitici a scopo diagnostico e prognostico: tentativi che, prima di esporre i risultati delle mie esperienze in proposito, riassumerò brevemente nelle parti essenziali, perchè ciò possa essere di base e di stimolo per nuove, utili ricerche.

Nel 1906 Jadassohn praticando cutireazioni in soggetti sifilitici con un estratto di fegato di eredoluetico, potè osservare una reazione nettamente positiva solo in un caso di lue maligna, il che parve all'A. dimostrare l'idiosincrasia della sifilide maligna verso il virus sifilitico.

Nel 1908, alla comunicazione fatta da Neisser alla Soc. Med. Berl. sulla cutireazione nei luetici con estratti di fegato eredo-luetico — da lui vista positiva con tale regolarità sì da essere indotto a ritenere tale mezzo come ricco di promesse e ad ammettere un particolare stato patologico della pelle dei sifilitici a cui diede il nome di « Umstimmung » —, seguirono i lavori di Meirowsky e Tedeschi.

Il primo praticò cutireazioni alla v. Pirquet con un estratto così preparato: il fegato di feto eredosifilitico veniva finemente triturato e seccato a 40°: la polvere era mescolata con soluzione fisiologica o con glicerina, ben agitata e passata per Reichel. La percentuale di positività fu eguale nei soggetti sani, come nei luetici (9 %). Cutireazioni di controllo con taurocolato acido di sodio, o soluzione al 10 % di lecitina riuscirono negative: al contrario quelle con estratto di fegato normale, che era stato fortemente concentrato nel vuoto, diedero esiti positivi presso luetici e luposi.

L'A. ne dedusse che le sostanze, generanti la reazione, erano presenti nel fegato normale, e che in quello eredoluetico erano forse solo più accentuate per l'infezione sifilitica.

Infine il Meirowsky concluse di non poter accordare alla reazione importanza pratica, dal punto di vista diagnostico, data la da lui, riscontrata netta superiorità della R. W. nei casi dubbi.

Tedeschi si servì di sifilomi ricchi di spirochete, che triturava e mescolava con acqua distillata e sterilizzata, filtrando poi per Berkefeld. Su 18 luetici, quasi tutti del periodo secondario, ottenne 12 cutireazioni positive: nei controlli ebbe sempre esiti negativi.

L'A. rilevò infine che l'intensità dei fatti reattivi diminuiva col progredire della cura mercuriale: non credette di avere dati sufficienti per parlare a favore della specificità dell'antigene usato.

Ciuffo usò estratti di fegato, di milza, di ghiandole linfatiche di neonato eredosifilitico, « materiale ricco di spirochete caratteristiche, tanto da farlo equivalere ad una cultura pura », ottenuti: triturando il tessuto in un mortaio con l'aiuto del quarzo; allungando con del brodo; bollendo per mezz'ora nell'autoclave; concentrando in una capsula a bagnomaria; aggiungendo glicerina pura sterilizzata e filtrando in carta sterilizzata. Le cutireazioni coi predetti estratti, praticate in varii gruppi di luetici, nonchè in individui sani, ebbero, negli uni come negli altri, esito negativo, o leggermente positivo.

Eguale risultato ebbero i tentativi di cutireazione con lecitina pura.

Il Ciuffo credette di poter spiegare l'insuccesso delle sue prove col fatto che coll'estratto del corpo batterico otteneva anche l'estratto del tessuto, nel

quale i treponemi erano impiantati, il quale ultimo forse neutralizzava l'azione specifica che poteva esercitare il primo a contatto dell'individuo malato.

Nicolas, Favre, e Gautier con un estratto glicerinato concentrato di fegato di feto eredosifilitico, sterilizzato con riscaldamento a 115°, a cui diedero il nome di « Syphiline », adoperato per via intradermica secondo il metodo di Mantoux, ebbero su 41 luetici 20 reazioni intensamente, 8 debolmente + : 5 esiti dubbi e 8 negativi.

Su 12 soggetti non lueciti (con lupus, od epiteliomi, o psoriasi) una sola reazione debolmente posivita. Misero in rilievo i detti AA. la costanza e l'intensità della reazione nella lue terziaria e quaternaria.

Bertin e Bryant praticarono 43 cutireazioni e 36 intradermoreazioni, servendosi di estratti acquosi e glicerici di fegati di feti eredoluetici, variamente diluiti: essi ottennero col primo metodo 3 risultati positivi; col secondo 2, per cui si dichiararono contro l'utilità di tali prove.

Loeper, Desbouis e Dureaux si servirono di varie soluzioni (1:10, 1:20, 1:50) di glicocolato sodico, preparate di recente e tenute al riparo dalla luce, che iniettarono per via intradermica, alla dose di 1-2 gocce.

Su 81 luetici di tutti gli stadi (esclusi i casi di Tabe e Paralisi progressiva) 80 reagirono intensamente; nei soggetti normali si ebbero esiti positivi nel 15 % dei casi. Pur non essendosi dimostrato specifico, gli AA. ritennero il metodo raccomandabile a scopo diagnostico.

Fontana preparò una « sifilina » (papule mucose, ricche di spirochete, venivano sminuzzate, mescolate con glicerina nella proporzione di 1:5, tenute in luogo fresco, all'oscuro, 10 giorni, per ottenere una più estesa macerazione; filtrate, messe in ampolle che venivano in 3 giorni successivi riscaldate a 56° per un'ora), che usata per la stessa via, gli diede i seguenti risultati: su 5 casi di lue I^a, 3 reazioni positive; su 33 casi di lue II^a 15; su 3 casi di lue III^a 3; su 10 casi di lue latente; 6: complessivamente quindi il 53,8 % di positività. In soggetti sani l'intradermoreazione fu positiva nel 12,5 %.

L'A., pur riconoscendo la superiorità della R. W. positiva nell'85 % dei casi sperimentali, ritenne che non potesse esser negato alla L. R. un certo valore pratico.

Schoemberg e Burchill tentarono cutireazioni alla V. Pirquet con la soluzione di antigene, abitualmente usata per la deviazione del complemento, secondo il metodo di Noguchi, a cui avevano aggiunto del salvarsan come sterilizzante, ma con risultati completamente negativi.

L'inconveniente comune alle predette ricerche, di essere cioè basate sull'uso di materiale contenente oltre le spirochete ed i loro prodotti di ricambio, anche i corpi albuminoidi dei tessuti sifilitici, fu eliminato da Noguchi a cui riuscì, dopo i vani tentativi di Souza e Pereira e gli studi di Levaditi e Mc Intosh, Shereschewsky, Mühlens, Hoffmann, Bruckner e Galasesco, Sowade, ecc. a coltivare sei stipiti differenti di spirocheta pallida, dal materiale di orchite del coniglio e sette stipiti direttamente da sifilomi iniziali, condilomi e papule dell'uomo.

Ottenuta la cultura pura del virus sifilitico, — condizione secondo Pirquet indispensabile perchè sia possibile la diagnosi della lue, per mezzo della cutireazione —, Noguchi preparò la luetina della quale dapprima si servì per saggiare il comportamento dei conigli, — resi allergici mediante iniezioni endovenose fatte per mesi di spirochete pallide morte —, di fronte all'iniezione intradermica di detto vaccino specifico e quindi di individui luetici.

Per la produzione della luetina Noguchi procedette nel modo seguente: coltivò le spirochete anaerobicamente a 37°, per 5-12-24-50 giorni, parte in liquido ascitico, parte in agar-ascite, contenenti entrambi un pezzetto di placenta sterile; dalle culture in agar-ascite, di diversi stipiti di treponemi prese la parte inferiore, ricchissima di spirochete, la triturò accuratamente in un mortaio sterile, diluendo poi la densa poltiglia ottenuta con la cultura in liquido ascitico fino a che l'emulsione formatasi deveniva completamente liquida; riscaldò infine questa per 1 ora a 60° in bagno maria ed aggiunse il 0,5 % di trecresosol.

La luetina così ottenuta era dall'A. conservata in ghiaccio e diluita al momento dell'uso con un eguale quantità di soluzione fisiologica sterile.

Per avere la più completa garanzia della innocuità e dell'attività del vaccino, Noguchi controllava con l'esame ultramicroscopico la morte delle spirochete, il numero di esse in ogni campo microscopico (che doveva oscillare fra 40 e 100), ed infine faceva con la luetina, nuove semine, nonchè iniezioni endotesticolari nei conigli.

Noguchi praticava l'iniezione intradermica di luetina, in dose variabile secondo l'età: e precisamente 0,05 nei bambini e 0,07 negli adulti; e come controllo quella di un liquido contenente tutti i materiali della leutina, tranne, si intende, le spirochete (agar, tricresosol, soluzione fisiologica, liquido ascitico).

Venivano considerati negativi i casi in cui il giorno successivo all'iniezione, si rilevava, intorno al punto in cui era stato iniettato il vaccino, un piccolo alone rosso, senza limiti netti; oppure una papula lenticolare, di consistenza duro-elastica, di colore rossastro, scomparente entrambi dopo 24-48 ore, senza lasciare il primo alcuna traccia, talora una lieve pigmentazione giallastra la seconda.

Le reazioni positive assumevano tre forme: papulosa, pustolosa, torpida. La prima era caratterizzata dallo sviluppo di una papula di 5-10 mm. di diametro, di colore rosso, dura, per lo più circondata da una zona eritematosa, manifestantesi 24-48 ore dopo l'iniezione, accentuantesi nei 3-4 giorni successivi, per poi regredire e scomparire completamente in circa una settimana: talora però persisteva molto più a lungo (14-21 giorni).

La seconda si aveva quando la papula, — d'ordinario dopo 4-5 giorni dalla sua comparsa —, si faceva edematosa alla superficie, ove comparivano vescicole migliariformi, a contenuto dapprima limpido e poi purulento, che potevano anche fondersi tra loro, con formazione di una vescicola che poi si apriva e copriva di crosta per il disseccamento dell'essudato: dopo alcuni giorni la crosta si distaccava ed allora rendevasi evidente una piccola cicatrice, o più spesso una pigmentazione brunastra che durava più settimane.

La forma torpida, piuttosto rara, differiva dalle precedenti per il fatto che ad una reazione apparentemente negativa o appena papulosa che si dileguava in 3-4 giorni, seguiva dopo una diecina di giorni la formazione di una pustola di grandezza variabile.

Reazioni generali di regola non vennero osservate, all'infuori di un lieve aumento della temperatura, di breve durata. Solo presso tre casi di lue terziaria, ed uno di lues congenita si presentarono debolezza, anoressia, diarrea.

I risultati della intradermoreazione, praticata dal Noguchi su 250 soggetti non luetici e 269 sifilitici, possono così riassumersi:

	Totale	+	—
Lue Iª	26	1	25
Lue IIª non curata . . .	12	2	10
Lue IIª curata	37	26	11
Lue IIIª non curata . .	27	27	0
Lue IIIª curata	32	30	2
Lue latente	30	24	6
Lue ereditaria tarda . .	23	22	1
Lue cerebrospinale . . .	10	5	5
Metalue	72	45	27
Sani	50	0	50
Non luetici	200	0	200

Essi indussero l'A. a ritenere la reazione specifica, cioè dovuta ad uno stato allergico, anafilattico locale della pelle dei sifilitici, persistente finchè sopravvive l'agente specifico in qualche regione del corpo; di valore diagnostico superiore alla R. W. nella sifilide ereditaria, terziaria e latente; notevolmente inferiore nella sifilide primaria e secondaria in cui l'anafilassi non ha ancora avuto il tempo di svilupparsi; inoltre assai importante: sia dal punto di vista prognostico, dato che, secondo lui, una L. R. negativa, in un soggetto luetico lungamente curato, il quale presenta anche una R. W., ed assenza di sintomi clinici, significa guarigione, mentre al contrario in un P. con R. W. +, e con sintomi clinici ben evidenti, indica prognosi infausta; sia infine da quello terapeutico, perchè un esito positivo indica la necessità di cure ulteriori.

Mise infine in rilievo il Noguchi un altro pregio della L. R., quello cioè di non essere affatto influenzata dalle cure in corso, o recentemente, che possono invece trasformare la R. W. da +, a —.

Gavini preparò un estratto nel modo seguente: il fegato di un feto eredosifilitico, — la cui ricchezza in spirochete era stata controllata mediante esame al parabuloide e colorazione col Giemsa —, veniva finemente emulsionato e pestato con quintuplo in peso di glicerina sterilizzata; tenuto per 10 giorni a macerare in ghiacciaia; filtrato su tela; messo poi per un'ora nella stufa a 60°, in tre giorni diversi ed infine conservato nella ghiacciaia entro provette chiuse alla fiamma. Tale estratto, diluito al terzo ed al mezzo,

mediante aggiunta di soluzione fisiologica sterile ed iniettato per via intradermica, in 41 luetici ed in 28 individui non sifilitici diede: 21 reazioni positive deboli e 9 intense nei primi; nei secondi 9 deboli ed una intensa. L'A., rilevando la netta superiorità della R. W., sempre negativa nei controlli sempre + nei luetici, ad eccezione di 4 recentemente curati, ritenne la L. R. di dubbio valore diagnostico.

Bellantoni in base a ricerche eseguite per stabilire il comportamento della L. R. di fronte al trattamento specifico affermò che la reazione rispondeva differentemente, a seconda che vi era stato o no trattamento specifico ed a seconda anche della qualità del trattamento stesso; e che nei confronti della R. W. era meno costante nella lue I e II, mentre lo era molto di più nella terziaria, latente ereditaria.

Di notevole valore è il giudizio dato da Kaliski sulla luetina, perchè da lui sperimentata su 315 luetici e 250 non sifilitici (50 sani, 200 affetti da diverse altre malattia): « la reazione nella lue I, II, come nella metalues ha scarsa importanza e non può essere nemmeno lontanamente paragonata alla R. W.; il suo valore è invece assai notevole nel III stadio e nalla sifilide cerebro-spinale, ove costituisce un prezioso complemento della R. W. sebbene si riscontri talora anche in soggetti non luetici ».

Alle stesse conclusioni, giunse Mc Donagh, il quale inoltre affermò che la L. R. + non indicava che la sifilide era attiva, ma solo che c'era stata un'infezione luetica, onde essa non poteva costituire un criterio per la cura.

Boas e Ditlevsen in 20 casi di sifilide III ed in 3 di lue congenita, ebbero sempre L. R. positiva del tipo pustoloso; egualmente positiva però, — sebbene in grado meno acentuato —, riuscì la prova cutanea col semplice liquido di controllo, nonchè con culture di b. coli e di gonococco.

Assai scarsa fu invece la percentuale di reazioni + in sifilitici primari (7 su 14); nei secondari (47 su 102); in quelli con demenza paralitica (2 su 28), nonchè nei casi di controllo (15 su 124).

Non si ha quindi a che fare, secondo gli AA., nella L. R. con una specifica allergia della cute, ma probabilmente con un'ipersensibilità della cute dei sifilitici, — in ispecie del III° stadio —, a questa come ad altre sostanze (estratto di fegato normale, tubercolina; emulsione di gonococco e di bacterium coli, ecc.).

Nakano condusse anzitutto le sue ricerche con un estratto così preparato, fegato di feto eredosifilitico, la cui ricchezza in spirochete era prima con vari metodi controllata, veniva finemente triturato in mortaio d'agata, mescolato nella proporzione di 1 a 2 con soluzione di Na Cl fenicata ed il tutto filtrato per Berkefeld.

Su 58 soggetti non luetici, trovò sole 2 reazioni positive (2 blenorragici); più numerosi ne vide nei vari gruppi di luetici (10 P. con lue I^a; 25 con II^a; 3 con III^a; 3 congenita; 25 con secondaria latente; 7 con latente), ma in particolare modo nella sifilide terziaria e congenita.

In seguito l'A. sperimentò un estratto di cultura pura di spirocheta pallida (un'ansata di questa era mescolata con 1 cmc. di soluzione di Na Cl al 0,5 %, ed il tutto conservato prima dell'uso, in un recipiente oscuro, per vari giorni) per via intradermica, utilizzando, come controllo, materiale del terreno di nutrizione.

Di 35 non luetici, 2 presentarono reazione intensamente +; su 58 sifilitici (8 P. con lue I^{a} 17 con II^{a}; 2 con III^{a}; 3 congenita; 23 con secondaria latente; 5 con latente) la percentuale di positività raggiunse il 67,2 %, cioè fu inferiore a quella ottenuta coll'estratto di fegato luetico, senza dire che qui erano più frequenti le reazioni di media intensità.

L'A. spiega ciò col fatto che in questo sono contenute non solo le spirochete pallide, ma anche i loro prodotti di ricambio, cioè endo ed esotossine che producono le frequenti reazioni.

La R .W., sia nella I^{a} che nella II^{a} serie di ricerche, fu più spesso negativa, rispetto alla cutireazione, nei luetici; però mai positiva nei controlli.

Infine Nakano preparò un filtrato di cultura di spirocheta pallida (per 4 ore al giorno, per 4 giorni, veniva *riscaldato* a 80° a bagno maria, un terreno di cultura liquido, — acqua e siero di cavallo anagr. 5 —, e poi aggiunte 5 ansate di una fresca cultura pura di spirocheta pallida: dopo 7 giorni di conservazione a 37°, sviluppatesi numerose spirochete pallide, filtrazione nel vuoto fino a 1/10 del volume primitivo ed aggiunta di 0,5 % di acido fenico), con cui ottenne in 28 non luetici 3 reazioni + deboli prive di valore; e su 30 sifilitici, risultati che si avvicinavano a quelli avuti con estratto di fegato luetico.

Circa la R. W. vi fu solo discordanza di risultati in 1 caso di lue I^{a} ed in 2 di II^{a}, essendo essa riuscita negativa ed invece positiva la cutireazione.

Concluse l'A. che la cutireazione col predetto filtrato aveva nei sifilitici un valore paragonabile a quello della tubercolina V. di Koch nei malati di tubercolosi.

Klausner e Fischer prepararono la « Pallidin » da polmoni affetti da pneumonia alba sifilitica: questi venivano tagliati a pezzi, finemente triturati con polvere di quarzo, mescolati con eguale peso di soluzione di Na Cl; ed il tutto centrifugato, onde la polvere di quarzo ed i pezzetti di tessuto più grande sedimentassero e si potesse prelevare il soprastante liquido giallognolo, leggermente torbido, che veniva poi tenuto per 25' a 60° ed acidificato, per conservarlo, con acido fenico nella proporzione del 1/2 %. Con tale estratto acquoso le reazioni furono sempre positive nella sifilide III^{a}; frequentemente nella lue ereditaria tardiva, costantemente negative nei P. con sifilide I^{a} e II^{a} con affezioni metasifilitiche, nonchè nei soggetti sani.

Klausner continuò successivamente tali esperienze ottenendo i seguenti risultati:

Su 38 casi di lue I^{a} non curata: nessun risultato positivo.
Su 14 casi di lue I^{a} curata: nessun risultato positivo.
Su 400 casi di lue II^{a} non curata: nessun risultato positivo.
Su 220 casi di lue II^{a} curata: nessun risultato positivo.
Su 140 casi di lue latente (2-17 anni): nessun risultato positivo.
Su 112 casi di lue III^{a} non curata: 104 risultati positivi, 8 negativi.
Su 30 casi di lue III^{a} curata: 24 risultati positivi, 6 negativi.
Su 10 casi di lue maligna: 6 risultati positivi, 4 negativi.
Su 26 casi di lue congenita tarda: 26 risultati positivi.
Su 55 casi di metalues: 55 risultati negativi.
Su 9 casi di lue dei vasi: 9 risultati negativi.
Su 3 casi di cirrosi epatica: nessun risultato positivo.
Su 450 casi di controllo: nessun risultato positivo.

L'A. fece inoltre rilevare: 1) che in genere esisteva una certa concordanza fra i risultati della reazione alla pallidina e quelli della R. W. sebbene di rado nella lue gommosa, più spesso nella sifilide ereditaria tarda (cheratite parenchimatosa) avesse potuto osservare una prevalenza della prima; 2) che la terapia esercitava sull'esito della prova cutanea una scarsa influenza; 3) che la reazione alla pallidina era capace di determinare un cambiamento della R. W. da — a +; 4) che in base a considerazioni teoriche ed ai fatti sperimentali era indotto a ritenerla — col Finger e Landesteiner — come espressione di una cambiata ed aumentata reattività dell'organismo sifilitico all'estratto di pneumonia alba, cioè una reazione anafilattica cutanea.

Gavini fece iniezioni intradermiche di cmc. 0,07 di luetina di Noguchi in 117 luetici e 55 individui sani, o colpiti da malattie cutanee e veneree varie.

L'A. di fronte allo scarso numero di reperti + ottenuti nei sifilitici, si chiese anzitutto, come già fece Kämmerer, se ciò potesse riferirsi ad una attenuazione dell'attività della luetina per parziale denaturazione dell'albumina delle spirochete; e quindi quanta influenza potesse avervi il trattamento specifico pregresso, aggiungendo a tale proposito che, sebbene avesse constatato in due casi che col progredire della cura la reazione da positiva trasformavasi in negativa, non riteneva le osservazioni sufficienti per un giudizio.

Il Gavini inoltre, premesso che dovevano essere considerate positive solo le reazioni cutanee papulose, caratterizzate da papula persistente e circondata da alone, nonchè, ed a maggior ragione, quelle vescicolari e papulose e che queste non aveva riscontrate mai nei soggetti non luetici, si dichiarò propenso a ritenerle specifiche cioè risposta dell'organismo sensibilizzato verso la sifilide, all'azione del virus specifico; efficace complemento della R. W. la cui superiorità, dal punto di vista della frequenza, era però indiscussa.

Foster, estese le sue ricerche colla luetina di Noguchi a 60 luetici ed a 5 soggetti sani, presi come controllo. Riferì l'A. di aver trovato: in uno di questi una reazione intensamente positiva, che spiegò con una ereditata allergia specifica cutanea, dato che il nonno materno del soggetto era un tabetico; la mancanza di parallelismo fra R. W. e reazione cutanea, raramente invero coincidenti; la negatività di ambedue le prove in 5 p. sufficientemente curati, fatto che, col Noguchi, interpretò come favorevole dal punto di vista prognostico.

Müller u. Stein si valsero per le cutireazioni di un antigene, preparato dapprima con organi di un eredoluetico (capsule surrenali, fegato, polmoni) ed in seguito solo con ghiandole linfatiche di sifilitici, in periodo primario o secondario, perchè sembrò loro che desse migliori risultati. Avendo inoltre potuto osservare che l'antigene perdeva parte della sua efficacia se riscaldato a lungo a 56°, come pure per il passaggio per Berkefeld, si attennero per l'allestimento dell'estratto — la cui efficacia videro in genere, ma non sempre, proporzionale al contenuto di spirochete — al metodo di Klausner.

Le reazioni positive — a detta degli AA. — assumevano tre forme: papulosa, papulo-pustolosa, torpida (quest'ultima, comparente 5-6 giorni dopo l'inoculazione dell'estratto, era piuttosto rara) e raggiungevano il massimo sviluppo per lo più in 36 ore, per regredire quindi lentamente a differenza

delle pseudo-reazioni (positive deboli o dubbie) che in genere in 48 ore si evolvevano e scomparivano.

I risultati ottenuti da Müller e Stein possono così riassumersi:

Su 32 casi di lue I^a con R. W. +: 4 risultati +, 28 negativi.
Su 31 casi di lue I^a con R. W. —: 2 risultati + deboli, 29 negativi.
Su 113 casi di lue II^a: 3 risultati + deboli, 110 negativi.
Su 14 casi di lue III^a cutanea: 11 risultati nettamente +, 2 + deboli, 1 negativo.
Su 33 casi di lue III^a degli organi interni: 30 risultati nettamente +, 2 + deboli, 1 negativo.
Su 9 casi di lue maligna: 8 risultati nettamente +; 1 + debole.
Su 13 casi di lue congenita: 11 risultati nettamente +, 1 + debole, 1 negativo.
Su 25 casi di lue latente da 5 a: 1 risultato + debole; 24 negativi.
Su 31 casi di lue latente tarda: 2 risultati + deboli, 29 negativi.
Su 14 casi di latenza terziaria: 13 risultati nettamente +, 1 negativo.
Su 12 casi di lue cerebro-spinale: 3 risultati nettamente +, 1 + debole, 8 negativi.
Su 14 casi di lue dei vasi: 2 risultati nettamente +, 2 debolmente +, 10 negativi.
Su 19 casi di tabe: 1 risultato + debole, 18 negativi.
Su 40 casi di paralisi: 2 risultati + deboli, 38 negativi.
Su 140 controlli: 3 risultati + deboli, 137 negativi.

In base ad essi, affermarono gli AA. che la cutireazione poteva essere utilizzata praticamente, a scopo diagnostico, nella lue terziaria, maligna ed ereditaria tarda e forse anche a scopo prognostico, per stabilire cioè la reale guarigione della sifilide, dato che solamente nei luetici, i quali alcuni anni prima avevano manifestazioni terziarie e R. W. + e che poi con intensa cura erano guariti delle prime ed avevano mostrato sempre R. W. —, fu loro possibile osservare la trasformazione della R. W. da — a +, circa due settimane dopo l'esito della cutireazione.

Baermann e Heinemann eseguendo ricerche colla luetina di Noguchi, nonchè colla « Framboetina » — estratto di cultura pura di spirocheta della Framboesia —, su framboetici e su luetici, stabilirono che tali P.ti reagivano egualmente ai due antigeni, e che quindi la L. R. non poteva considerarsi un mezzo diagnostico differenziale per le malattie in parola.

Misero inoltre in rilievo: *a*) la frequenza della L. R. + nel III° stadio e nelle secondarie tardive localizzate forme, al contrario delle forme recenti, che su 19 casi risposero 16 volte negativamente; *b*) l'importanza delle iniezioni di salvarsan sull'esito positivo della prova cutanea, nonchè, a differenza del Noguchi, l'alta percentuale di reazioni + nel periodo primario (il che credettero di poter spiegare col prevalere a Giava della sifilide mite); *c*) la nessuna influenza sulla R. W. della rivaccinazione.

Relativamente alla specificità della prova non fu propenso Ioltrain a negarla in modo assoluto, — come fanno coloro che sostengono avere i sifilitici terziari una particolare sensibilità della cute onde è facile provocare in essi una reazione + coll'iniezione intradermica di svariate sostanze, — poichè le prove di controllo da lui fatte con acqua fenicata e con un vaccino di Wright antistafilococcico, nei malati reagenti positivamente alla luetina, ebbero esito costantemente negativo: egli prospettò l'ipotesi che la L. R. costituisse una reazione anafilattica locale, prodotta da certe sostanze albuminoidi, in individui in cui gli umori si trovino in uno stato particolare.

Desneux non rinvenne reazioni positive alla luetina di Noguchi in soggetti sani; e neppure in casi di sifilide secondaria e nervosa, mentre le vide quasi costantemente presenti nella lue III^{a}, per cui opinò che la L. R. fosse di grande utilità, dal punto di vista diagnostico, nei casi di sifilide viscerale con R. W. negativa.

L'A., in una successiva comunicazione, confermò i predetti risultati accentuando specialmente la mancanza di allergia cutanea nella sifilide nervosa.

Decisamente favorevole alla L. R. si dichiarò Rytina il quale — come il Nogughi — confermò l'innocuità e specificità della prova; la sua quasi costante negatività nella lue I^{a} e II^{a} non curata, al contrario della trattata, in cui le reazioni + erano piuttosto frequenti, come del resto nella parasifilide; la sua positività nel 100 % dei casi di lue terziaria, latente ed ereditaria tarda; la sua minore frequenza rispetto alla R. W. nella lue I^{a} e II^{a} ed invece la sua prevalenza nella sifilide III^{a}, latente ed ereditaria tarda, il che le conferiva grande valore diagnostico; la sua notevole importanza prognostica, dato che persistendo — secondo l'A. —, l'allergia cutanea finchè l'agente infettivo sopravvive in qualche regione del corpo, essa permetterebbe di stabilire la guarigione della lue.

Unica riserva fece il Rytina per le reazioni debolmente +, richiedenti, per la giusta interpretazione, una grande esperienza.

Fleischmann potè stabilire che coll'uso di estratti di organi sifilitici, come anche di culture pure di spirochete, si avevano reazioni specifiche, ma che la frequenza degli esiti positivi era molto più notevole nel secondo caso; che solamente iniezioni intradermiche di antigene davano risultati sicuri; che nella lue I^{a} e II^{a} la L. R. era di regola negativa, mentre al contrario quasi sempre positiva si riscontrava nella sifilide cerebro-spinale, latente, gommosa ed ereditaria.

Boas e Sturup poterono ottenere gli stessi risultati coll'uso sia di 3 estratti sifilitici, sia di 5 non sifilitici, preparati, — secondo le prescrizioni di Müller e Stein —, i primi da adeniti satelliti, o da fegato pietra focaia; i secondi da adeniti inguinali di P. con ulceri veneree.

Gli AA., pur ritenendo in genere la R. W. superiore alla cutireazione dal punto di vista diagnostico e della specificità, non poterono negare il notevole valore di quest'ultima nella lue III^{a} (dato che riusciva positiva in casi in cui la R. W. era negativa, o quando questa era divenuta tale in seguito alla cura), senza tuttavia considerarla una specifica reazione d'immunità ma solo espressione di una modificata sensibilità della cute dei luetici (Umstimmung).

Alle seguenti conclusioni giunsero Keppler ed Herzberg: l'esito + della L. R. è specifico, ma il negativo non esclude l'esistenza dell'infezione luetica; in caso di reazione negativa, o dubbia, è bene ripetere la vaccinazione dopo 8-10 giorni onde avere un risultato più preciso, che se + è ugualmente dimostrativo per la lue; la positività della prova è costante nella sifilide III^{a} specie nei casi con manifestazioni che richiedono un intervento chirurgico; che ci si può basare su di essa per la diagnosi e la terapia; grande importanza deve essere assegnata alla perfetta tecnica della vaccinazione.

Jeanselme, dopo avere messo in rilievo la differente attività di 2 campioni di luetina avuti dal Noguchi, conclude che solo quando sarà dimostrato in modo certo che la L. R. non è una reazione di gruppo, ma che è propria della sifilide, la si potrà ritenere importante mezzo diagnostico.

Curti ritenne avere la L. R. complessivamente un valore alquanto inferiore a quello della R. W.; non costituire, se positiva o negativa, un dato certo per rispettivamente ammettere o negare l'esistenza dell'infezione luetica, ma solo un indizio che deve trovare conferma dagli altri mezzi più sicuri biologici e clinici; essere forse espressione di una ipersensibilità cutanea dei luetici, specie terziari, connessa o indipendente dalla malattia di cui essi sono affetti, che li rende capaci di reagire a sostanze svariate.

Much mette in rilievo che non esiste alcun parallelismo fra R. W. e L. R.; che quest'ultima è specifica per la sifilide; che deve essere considerata come indice di formazione di immuncorpi e quindi prova solamente che l'organismo ha una volta sofferto di lue, mentre la R. W., che si deve interpretare come dovuta alla presenza di particolari sostanze proteiniche, mostra che il corpo è ancora sotto l'influsso delle tossine luetiche; che per conseguenza, dal punto di vista pratico, una R. W. + richiede ulteriore cura, mentre una luetinoreazione positiva no.

Particolarmente interessanti sono le ricerche di Grosglik che si propose di stabilire l'influenza esercitata sul decorso della sifilide dalle iniezioni sottocutanee di estratto alcoolico di fegato eredoluetico (dalla dose iniziale di 0,05 saliva man mano a quella di 0,10-0,15-0,25-0,30, somministrandole ogni 2-3 giorni).

I risultati ottenuti dall'A. possono così riassumersi: 1) l'estratto agisce in modo specifico sulle manifestazioni di tutti gli stadi della sifilide (massimamente su quelle della lue II[a] recidivante meno su quelle della lue III[a], pochissimo su quelle della lue recente) ma è alquanto inferiore, rispetto alla rapidità, intensità e numero dei casi influenzati, al mercurio, allo jodio, al salvarsan; 2) tra le manifestazioni secondarie sono specialmente quelle localizzate sulla cute e sulle mucose che ritraggono il più notevole beneficio dalla predetta terapia; 3) tra quelle terziarie regrediscono facilmente le gomme ulcerate o non, mentre invariate rimangono le periostiti ed osteoperiostiti luetiche; 4) il dosaggio non ha alcun influsso sul successo della cura nella sifilide II[a] recidivante, mentre nella III[a] si ottengono migliori risultati colle piccole, che colle elevate dosi.

Risultati completamente negativi ottenne Roedner coll'uso della pallidina di Klausner e Fischer. L'A. escluse: che l'insuccesso delle sue ricerche dipendesse da tecnica difettosa, essendosi egli rigorosamente attenuto alle prescrizioni date dal Klausner; che la reazione positiva alla pallidina potesse considerarsi come una reazione antigene-anticorpi (Klausner) dato che avendo le esperienze di Uhlenhuth e Milzer mostrato che nel siero di conigli sifilizzati, o ai quali era stato iniettato vaccino per via endovenosa, non esistevano anticorpi, non era possibile immaginare una reazione antigene-anticorpo dove questi mancavano; che infine la reazione alla pallidina costituisse un mezzo diagnostico specifico per la lue III[a]

Mattirolo e Botteselle poterono constatare: che le cure specifiche in genere non influivano sull'esito della RL.; la netta specificità della L. R. (in 8 soggetti sani fu invero sempre negativa); una maggiore attività della luetina avuta in un secondo tempo dal Noguchi (di 12 tabetici, 6 reagirono positivamente, ed un aneurismatico, oltre una reazione locale positiva — come 3 mesi prima —, presentò fenomeni generali di vera e propria anafilassi).

Cannata vide la L. R. sempre negativa in 32 bambini sani; su 100 eredoluetici 59 volte positiva, mentre la R. W. lo fu solo 44 volte.

L'A., dividendo i casi da lui esaminati in 4 gruppi, a seconda dell'età, riuscì a dimostrare come il diverso comportamento delle due prove era più evidente nei bambini da 1 a 12 mesi di vita, in cui la percentuale di positività delle L. R. raggiungeva circa il 35 %, superando notevolmente la R. W.; che invece prevaleva di circa il 32 % nei bambini dai 2 ai 4 a.

Concluse perciò il Cannata che la luetinoreazione per la sua specificità e per la maggiore sensibilità rispetto alla R. W. costituiva un progresso nella diagnosi biologica dell'eredolue permettendo, se +, di ammettere l'esistenza dell'infezione sifilitica, senza bisogno della R. W., da praticarsi solo in caso di negatività della prima.

Trossarello (partendo dal fatto che le spirochete, che si trovano nei sifilomi dei conigli, sono più virulente di quelle artificialmente coltivate e di virulenza eguale a quella delle spirochete esistenti nelle manifestazioni luetiche dell'uomo), preparò un estratto glicerinato di sifilomi dello scroto di conigli, ai quali aveva inoculato materiale specifico di diversa provenienza, onde avere a disposizione diversi ceppi di spirochete. Tale estratto, a cui diede il nome di treponemina, diluito prima dell'uso a parti eguali con soluzione fisiologica era iniettato per via intradermica alla dose di 0,06.

L'A. fece ricerche su 36 sifilitici (ottenendo il 40 % di reazioni + nella lue II^a, il 50 % in quella latente il 100 % in quella III^a e maligna) nonchè in 16 soggetti sani, nei quali la prova riuscì sempre negativa, per cui ritenne la reazione come specifica. Come, fino allora, I^a osservazione di una reazione generale e di focolaio, comunicò infine il Trossarello che un P., con ectima sifilitico, dopo l'iniezione di treponemina ebbe per 3 giorni febbre, oscillante tra 38° e 38°,5, abbattimento generale, mentre i focolai della malattia mostravano chiaramente una più forte accensione.

Gatti concluse favorevolmente all'importanza diagnostica ed alla specificità della reazione colla luetina di Noguchi; fece inoltre rilevare che non potevano ritenersi probativi i risultati contrastanti di altri ricercatori, dato che essi avevano trascurato di praticare la R. W. nei genitori dei bambini e che sulla negatività della medesima in quest'ultimi, nonchè sull'assenza di sintomi clinici, si erano fondati esclusivamente per negare l'esistenza di una eredosifilide e per ritenere paradossali gli eventuali esiti positivi della prova.

Nonne, che vide la L. R. fortemente + nella maggior parte dei casi di lue cerebro-spinale, richiamò l'attenzione sui soli esiti + della L. R. nei psicopatici e neuropatici con R. W. negativa, come argomento per ammettere la lue negli ascendenti (20 casi) e lo interpretò come espressione di una alterazione luetica dell'embrione. Affermò infine che la L. R. permetteva di diagnosticare molti casi di eredolue non altrimenti riconoscibili.

Kafka, in base alle sue ricerche, stabilì che la L. R., sempre negativa nei controlli e nella lue II[a] recidivante, era positiva nel 44 % dei P. con sifilide latente, i quali spesso avevano R. W. negativa; nel 72 % degli eredoluetici; nel 52 % dei casi di paralisi progressiva e nel 100 % di quelli con tabe e lues cerebri.

L'A. che potè inoltre rilevare l'accentuarsi della positività della L. R. nella lues cerebri dopo cura antisifilitica — al contrario della paralisi progressiva, in cui cioè essa rimaneva invariata — affermò l'utilità, dal punto di vista diagnostico, del contemporaneo uso delle due prove: cutanea e sierologica, specie nei casi di incipiente paralisi.

Secondo Kafka infine se la L. R. è negativa quando la R. W. è negativa nel sangue e positiva nel liquido cefalo-rachidiano, la prognosi è infausta.

Bellomonte così riassunse i risultati delle sue ricerche volte a stabilire: 1) il rapporto tra reazione di Noguchi e processo sifilitico del lattante; 2) quello tra L. R. e R. W.; 3) il modo di comportarsi delle due prove nel bambino luetico e nei genitori; 4) l'importanza della reazione di Noguchi per la dimostrazione dell'eredolue.

Nel bambino luetico con o senza manifestazioni in atto: R. W. 25 % +, 68 % —, 7 % dubbia; L. R.: 34 % +, 53 % —, 13 % dubbia.

Nei genitori:

Padre: R. W. 26,7 % +, 53,3 % —, 20 % dubbia; L. R. 53,3 % +, 20 % —, 26,7 % dubbia.

Madre: R. W. 36,4 % +, 40,3 % —, 23,4 % dubbia; L. R. 68,8 % +, 11,6 % dubbia, 19,6 % negativa.

L'A. ritenne quindi avere la L. R. lo stesso valore e lo stesso significato della R. W. per la dimostrazione della sifilide, ottenendosi con essa, risultati di una sicurezza assoluta (le reazioni invero leggermente +, presentate talora dai lattanti diatesici, scomparivano dopo 24 ore); essere il suo uso indispensabile negli eredoluetici, come complemento, ma non in sostituzione della R. W. perchè vi erano dei soggetti che davano la positività di una reazione e non dell'altra.

Sherrick per primo comunicò di aver ottenuto L. R. nettamente positive in soggetti sia luetici che non luetici, per precedente somministrazione per os di KJ (da gr. 2,4 a 3,6, pro die, per vari giorni).

Kolmer, Matsunami e Broadwedl studiarono l'influenza sulla L. R. dello Joduro, Bromuro, Cloruro, dell'Etere, Cloroformio ed altri medicamenti e giunsero alle seguenti conclusioni: 1) L. R. + si osserva presso soggetti non luetici — sia sani sia affetti da altre malattie — che hanno precedentemente preso KJ; 2) reazioni intensamente positive si hanno coll'intradermoiniezione di 0,1 cmc. di soluzione al 0,5 % di Agar; 3) L. R. più intense si rinvengono se l'iniezione di luetina viene praticata durante o immediatamente dopo finita la cura di K. J.; 4) L. R. + si osserva in non luetici anche dopo che è trascorso un mese dall'ultima ingestione di K. J.; 5) L. R. + non ha quindi alcun valore diagnostico nei soggetti che prendono, od hanno preso da breve tempo K. J.

Fletcher attribuì la sua percentuale di luetinoreazioni positive, alquanto inferiore a quella del Noguchi e dei vari ricercatori americani, ad un probabile deterioramento della luetina, o ai diversi metodi di cura della sifilide

usati negli Stati Uniti Malesi, nei quali l'A. fece le sue ricerche. Nei primi stadi della lue vide la R. W., negli stadi tardivi la L. R., costantemente + : nella maggioranza dei casi era almeno una delle due prove positive, per cui l'A. ritenne di grande importanza l'uso contemporaneo delle medesime. L. R. sempre negativa ebbe Fletcher in non luetici.

Stanziale sostenne: la specificità della L. R., dato che mai la vide positiva nei soggetti sani o infermi di malattie comuni; la sua notevole importanza pratica, non essendo stati pochi i casi nei quali di fronte ad una R. W. — la L. R. si mostrò + ed inoltre molto elevata la percentuale di risultati positivi nell'eredosifilide ed in special modo nella lue III^a, al contrario della lue I^a e II^a in cui rispettivamente mai e assai di rado fu +. Non parve all'A. che le cure mercuriali, iodiche, od il trattamento arsenobenzolico avessero influenza sulla L. R. avendo egli ottenuto esito + in parecchi soggetti, che avevano solo da pochi giorni sospeso il trattamento specifico.

Da notare infine che, ad eccezione di un caso (sifilide ereditaria tardiva con osteoperiostiti multiple), tutti gli altri, in cui venne praticata una seconda iniezione di luetina, a distanza di 15-20 giorni della prima, persistè l'esito negativo.

Stokes, che con iniezioni intradermiche di Agar (sospensione al 0,5-0,7 % in soluzione fisiologica) aveva avute nel 50-70 % di sifilitici reazioni clinicamente simili a quelle prodotte dalla luetina e distinguibili da queste ultime solo pel più rapido decorso e per la minore intensità; ed al contrario risultati del tutto negativi nei non luetici, affermò che la reazione cutanea alle dette sostanze non doveva considerarsi specifica per l'infezione sifilitica, ma come fenomeno di assorbimento colloidale in cute ipersensibile o labile.

Frühwald spiegò la scarsa percentuale di L. R. positive ottenuta, con una incostante azione della luetina, o con alterazione della stessa a causa del viaggio. Pur ritenendo la L. R. specifica ed espressione di uno stato allergico cutaneo sviluppatosi per la lunga esistenza dell'infezione, le negò un valore diagnostico pratico, data la sua notevole inferiorità rispetto alla R. W.

Borberg praticando la L. R. su circa 300 pazienti, la trovò nettamente positiva, solo in quelli che avevano preso K. J. (fossero essi o no affetti da lue). La spiegazione che l'A. dà del fatto è la seguente: « per ingestione di sali di jodio si produce un « Unstimmung » (Neisser) dell'organismo, che si estrinseca con un aumento della reazione infiammatoria a prodotti batterici, posti sulla cute; aumento che costituisce la causa dell'azione dello Jodio sull'essudato infiammatorio cronico e su quello sifilitico in specie ».

Il Borberg affermò infine che la L. R. costituiva un ottimo mezzo per diagnosticare una precedente cura jodica.

Kessmeyer mise in rilievo che la L. R. + si riscontrava solo presso P. curati con jodio e quindi costituiva non una reazione diagnostica per la lue, ma un processo provocato dalla presenza nell'organismo di jodio, il quale mobilizzava i prodotti batterici posti sulla cute (acne jodica).

Stillians confermò che la L. R. riusciva positiva nei luetici solamente se avevano fatta precedentemente una cura jodica, e che egualmente questa era capace di far avere lo stesso risultato in persone non sifilitiche.

L'A. inoltre riferì di aver constatata un'identica azione dell'estratto tiroideo, senza per altro poter precisare quanto tempo durava — sia nell'uno che nell'altro caso — questa sensibilizzazione, dopo cessata la cura jodica o tiroidea.

De Napoli per spiegare il diverso modo di reagire dei sifilitici, a seconda dei vari periodi in cui si trova l'infezione, l'A. estende alla L. R. la teoria emessa dal Maragliano per la tubercolinoreazione. Precisamente egli dice: la L. R. dovrebbe essere + nelle forme latenti, tardive, terziarie, ereditarie ed in genere nelle manifestazioni viscerali ed a focolaio, nonchè nei casi in corso di cura, perchè non vi sono nell'organismo anticorpi in quantità sufficiente a neutralizzare l'azione dell'antigene artificialmente introdotto; mentre la L. R. dovrebbe essere negativa, quando mancano completamente anticorpi — in seguito a guarigione della sifilide, o nel periodo primario in cui l'infezione non è ancora costituzionale — o quando essi sono abbondanti e quindi capaci di neutralizzare gli effetti locali della luetina, come accade specialmente nel periodo secondario.

Circa l'essenza della reazione, si dichiara l'A. contrario all'idea di una vera allergia cutanea nei luetici, ed invece propenso ad ammettere un'iperreattività cutanea, tanto verso stimoli superficiali (dermografismo) quanto stimoli profondi, indipendentemente dalla natura del liquido iniettato e dalla specificità dei suoi componenti.

Infine riferisce il De Napoli al deterioramento della luetina, dovuta all'elevata temperatura a cui fu sottoposta durante la traversata dell'Oceano l'esiguo numero di L. R. + ottenute.

Circa l'influenza della precedente cura di K. J. sull'esito della L. R., dichiarò Mc Neil di aver ottenuto costantemente, in 30 P. certamente non luetici, a cui era stato somministrato per 2 settimane K. J. (gr. 0,9, o gr. 1,8 pro die) risultati positivi; di 6 casi in cui ripetè la L. R. una settimana dopo sospeso la K. J., 3 diedero una L. R. nettamente +, una L. R. + debole; degli ultimi 4 casi, trascorsi altri 7 giorni, solo due reagirono positivamente alla luetina; di questi infine uno diede L. R. + fino alla fine della IV^a settimana, l'altro L. R. — solo dopo 6 settimane dalla sospensione della cura.

Conclude l'A. essere probabile che l'infezione luetica sensibilizzi la cute allo stesso modo del K. J., che la L. R. non si deve ritenere specifica in senso stretto per la lue, ma che essa ha nondimeno una certa importanza per la diagnosi della sifilide, se vengono prese le necessarie misure di precauzione, relative al precedente uso di K. J. e di altri medicamenti.

Lauterstein e Planner sperimentarono la luetina organica su 112 P. con lesioni oculari, per lo più di natura luetica, col seguente risultato: quasi costantemente positivo (30 volte su 33) in casi di cheratite parenchimatosa recente; solo nel 50 % in quelli ormai guariti di detta affezione; sempre negativo nelle cheratiti non luetiche, nelle neuriti ottiche, coroiditi (51 casi), nelle atrofie del N. ottico, in casi di metalue, o di eredolue; ed infine due volte positive in 15 casi di iridocicliti luetiche.

Rispetto alla R. W. la L. R. si mostrò più frequentemente + nelle cheratiti parenchimatose, inoltre in queste, come del resto nella lue III^a, non di rado si ebbe un cambiamento della R. W. da — a + dopo la L. R.

Müller e Planner, nella seduta del 23-VI-1921 della Soc. Dermat. Viennese, riferirono di aver osservato: in un I° caso di lue maligna una L. R. intensamente positiva ed a lungo persistita, con trasformazione, dopo questa, della R. W. da debolmente a nettamente +; ed in un II°, nel quale nonostante la cura (Hg e Salvarsan) istituita, erano comparse una rupia sifilitica e molteplici periostiti, resistenti all'ulteriore trattamento, essere sufficienti due iniezioni di Salvarsan, dopo alcune di luetina organica, per far scomparire in pochi giorni dette manifestazioni.

In un successivo lavoro detti AA. misero in rilievo: 1) il prodursi di una reazione di focolaio dopo l'iniezione di 0,1-0,3 di luetina organica in luetici terziari, reazione a cui seguiva sovente, per ulteriori (da 4 a 10) iniezioni di luetina (aumentando gradatamente la dose da 0,2 a 1,5) completa guarigione clinica; mentre al contrario in alcuni casi il miglioramento era solo passeggero, perchè nuove gomme comparivano attorno a quella cicatrizzata; 2) il cambiamento della R. W. da — a + dopo iniezioni di luetina, nei casi che al tempo dell'esistenza della gomma presentavano reazioni sierologiche negative; 3) che la R. W. +, in tal modo provocata, persisteva a lungo ed era difficilmente influenzabile della terapia antiluetica, sebbene assai energica, il che, secondo Müller e Plammer, parlava contro l'idea di una formazione di anticorpi come effetto diretto della L. R.

Gli AA. sostennero che la vaccinoterapia nella lue, pur apparendo molto inferiore alla chemioterapia, poteva forse utilmente usarsi in combinazione con quella di Hg e di Salvarsan.

Fleischmann ricercò il comportamento della L. R. e del liquor nei diversi stadi della sifilide e credè dal reciproco contegno di ambedue potersi trarre, non solo la spiegazione della spesso precoce propagazione del virus nel corpo e della malattia nel sistema nervoso centrale, ma anche un elemento per la prognosi.

E precisamente egli trovò: *a)* in 19 casi di lue I^a con R. W. —, una L. R. + in circa la metà dei casi; *b)* in alcuni sifilitici in periodo primario o secondario, con R. W. nel sangue e L. R. negative, modificazioni patologiche specifiche del liquor; il che — secondo detto A. — doveva riguardarsi come segno di prognosi infausta; *c)* coincidenza di L. R. + e di modificazioni patologiche del liquor nella maggioranza dei casi di lue II^a; *d)* L. R. costantemente positiva nelle forme ulcerose e gommose della sifilide, sebbene — aggiunge il Fleischmann — una L. R. negativa non debba ritenersi sufficiente per escludere una sifilide ulcerosa; *e)* L. R. sempre positiva, ma non in modo intenso, nella lue latente; *f)* tutte le reazioni negative, compresa la L. R., nei P. presentanti una guarigione abortiva; *g)* maggiore frequenza di guarigioni abortive colla cura salvarsanica, che con quella mercuriale, ma al contrario più alta percentuale di liquor sano e di L. R. + nei soggetti che avevano subito quest'ultimo trattamento.

Much, e Hans Schmidt ritennero la L. R. specifica ed espressione di immunità cellulare.

Kolmer e Grenbraum si servirono per le loro ricerche, oltre che della luetina di Noguchi, del terreno di cultura non seminato e di una sospensione

di spirochete pallide in soluzione fisiologica, dopochè le stesse, per ripetuti lavaggi, erano state liberate dei componenti del terreno di cultura e mortificate.

Detti AA. trovarono che sia colla luetina, sia con i terreni di cultura non seminati, si ottenevano nei luetici le stesse reazioni, mentre con il puro vaccino di spirocheta pallida si provocavano bensì nei sifilitici delle chiazzette eritematiche lievemente infiltrate, ma simili risultati si avevano, salvo una minore intensità, in molti casi di controllo.

Conclusero perciò che la reazione di Noguchi non era specifica, ma costituiva un semplice fenomeno fisico, e che una specifica ipersensibilità della cute verso le albumine delle spirochete non si sviluppava nel corso della infezione luetica; senza per altro sentirsi autorizzati ad escludere la possibilità che le culture di spirochete avessero perduto la loro capacità di generare allergia.

Busacca iniettando cmc. 0,1 di soluzione al 10 % di gelatina Merk, che prima dell'uso veniva disciolta a bagno maria a 37°, ebbe 71 % di risultati positivi, il 15 % di negativi, il 14 % di dubbi; mentre R. W. + nell'82 % dei sifilitici.

L'A. mise in rilievo l'alta percentuale di esiti + nella lue I^a^, notevolmente superiore a quella della R. W., il che conferiva alla prova un notevole valore pratico, dato che l'unico ostacolo —, la positività della reazione nel 50 % dei tubercolotici —, poteva essere rimosso colla contemporanea iniezione di siero di cavallo: l'esito negativo di questa dava valore diagnostico, per la lue, alla positività della prima.

Non ritenne il Busacca trattarsi di un processo allergico nel senso di V. Pirquet, ma di una fissazione della sostanza tossica del germe per la gelatina.

Secondo Herb la reazione cutanea è causata da un processo di distruzione parenterale, per cui si originano prodotti tossici intermedi dall'albumina batterica. Per questa distruzione l'organismo produce fermenti, specifici per ogni specie di albumina, i quali però divengono attivi solo in presenza di corrispondente quantità di complemento. La produzione dei fermenti avviene nella sifilide molto lentamente, perchè le spirochete contengono anche sostanze lipoidi contro cui l'organismo incontra notevole difficoltà a formare fermenti. Perciò la L. R. compare sopratutto negli stadi tardivi della lue.

Dall'intensità della L. R. si può dedurre il contenuto di complemento nel siero; mentre dalla rapidità di comparsa della stessa il contenuto di fermento nel siero: quest'ultima può essere accelerata con ripetute vaccinazioni che stimolano la formazione di fermento.

La L. R. è specifica, ha un notevole valore diagnostico negli stadi tardivi della lue e può costituire un elemento per l'ulteriore terapia.

Degno di particolare rilievo è il caso riferito da Perutz di un P., da circa tre anni affetto da lue, il quale, nonostante le molteplici cure a cui era stato sottoposto, presentava elementi rupioidi allo scroto, che ulteriormente si diffusero coll'istituzione di una nuova cura salvarsanica, mentre la R. W.

si presentava negativa. L'A. credette perciò opportuno sospendere tale medicamento ed usare invece la luetina organica: dopo 5 iniezioni, alla dose di 0,5 per volta, praticata nello spazio di circa 2 settimane, guarirono le gravi manifestazioni luetiche e la R. W. divenne debolmente + dopo la II^a^, completamente + dopo la III^a^ vaccinazione, tale rimanendo per altri 3 mesi. Assenza di recidive cliniche, o sierologiche per oltre un anno.

Dejardin e Duprez si servirono per le loro ricerche della luetina di Noguchi e della pallidina di Fischer-Klausner. Gli AA. misero in rilievo che nella lue III^a^ le allergiche specifiche reazioni erano più intense e caratteristiche, ma che i soggetti con manifestazioni sifilitiche terziarie reagivano in modo egualmente netto alla tubercolina; per cui conclusero che l'allergia sifilitica determinava un'ipersensibilità della cute e del restante corpo verso la tubercolina: fatto questo di notevole valore dal punto di vista terapeutico, perchè si poteva sperare di attivare e favorevolmente influenzare con detta sostanza vecchi, torpidi processi sifilitici.

Gutmann e Kropatsch, in contrasto coi risultati di Busacca, trovarono: 1) la reazione alla gelatina positiva solo nel 35,7 % dei 144 casi di lue sperimentati (ma in essi per lo più contemporaneamente + anche la reazione al siero di cavallo) e nel 4 % dei casi il controllo; 2) una sensibilità maggiore della R. W., sia nella sifilide primaria che in quella latente, per cui non credettero si potesse assegnare alla gelatinoreazione un decisivo valore diagnostico con conseguente istituzione di terapia antiluetica, nei casi di probabile sifilosclerosi, nei quali però erano negativi la R. W. e la ricerca del treponema.

Nel 1924 fu dal Busson preparata, nell'Istituto Sieroterapico di Vienna e messa in commercio una luetina organica. Precisamente l'A. precipitava, da organi ricchi di spirochete, le sostanze attive che disseccava e conservava: con mescolanza e soluzione di detta sostanza, ottenuta da diversi organi, era possibile la produzione di notevole quantità di luetina di sufficiente costanza.

Questa conteneva diverse sostanze proteiche — a cui Busson attribuì proprietà antigeniche — e scarsa quantità di lipoidi, d'importanza secondaria, secondo l'A. Il valore diagnostico del preparato era solo notevole nella lue III^a^ ed in quella ereditaria tarda.

Herb in un successivo lavoro, in base alle ricerche istologiche di Strickler e Asnis, (che avevano messo in evidenza nella L. R. notevoli ammassi di leucociti, i quali talora persino ricoprivano l'infiltrazione linfocitaria, e nella cutireazione alla V. Pirquet assenza dei medesimi) ritenne che gli infiltrati leucocitari rappresentassero i componenti aspecifici della L. R. e fossero rivolti, contro le proteine dell'artificiale terreno di cultura delle spirochete, mentre gli infiltrati linfocitari fossero l'espressione di specifica difesa contro i germi (bacillo della tbc., spirocheta pallida).

Propose perciò le seguenti modifiche, alle norme date dal Noguchi per la preparazione della luetina, avendo egli con esse potuto constatare la perfetta specificità della prova ed istologicamente la sola esistenza di infiltrati linfocitari nella sede dell'iniezione di luetina: 1) allontanare ogni traccia del terreno di cultura e sospensione delle spirochete in soluzione fisiologica;

2) uso esclusivo di freschi, virulenti stipiti, perchè quelli vecchi perdono la specificità e le proprietà antigeniche; 3) mortificazione delle spirochete con mezzi chimici e non col calore perchè non perdano le proprietà antigeniche; 4) iniezioni di piccola quantità di luetina, riducendo per quanto è possibile al minimo il trauma, poichè anche piccole necrosi del tessuto ed emorragie sono causa di reazioni aspecifiche.

Dujardin e Decamps proposero di ricercare lo stato allergico dei sifilitici praticando a tutti i soggetti, colpiti da tale malattia delle iniezioni intradermiche di varie sostanze proteiche (siero di cavallo, latte, ecc.) ripetendole di 4 in 8 giorni in caso di esito negativo e quindi basare la prognosi della lue sulla comparsa o meno di una reazione locale.

In base a tale concetto detti AA. distinsero i P. da essi sottoposti a tale prova in 3 gruppi:

1) luetici nei quali la prima intradermoreazione fu positiva: allergici immediati (prognosi favorevole);

b) luetici nei quali la reazione dapprima negativa, divenne positiva nelle prove successive: anallergici che diventano allergici (prognosi grave, che diventa benigna col comparire dell'allergia);

c) luetici in cui le intradermoreazioni furono sempre negative: anallergici ribelli (prognosi irrimediabilmente grave).

Plammer facendo iniezioni endovenose di luetina in 10 casi di lue II^a con R. W. —, non potè osservare reazione generale o cambiamento della R. W. in +; al contrario in 4 casi di lue III^a gommosa ed in 2 di lue ereditaria tarda si resero evidenti, una reazione di focolaio, miglioramento, guarigione, o trasformazione della R. W. da — a +.

Skalweit si servì della luetina di Busson per ricercare in 10 P. con paralisi, se colla malarioterapia era possibile far sviluppare un'allergia cutanea, prima mancante. L'A. potè stabilire che detto metodo curativo determinava un'allergica « Umstimmung » del sistema nervoso centrale, ma non della pelle, forse perchè questa non conteneva più spirochete.

Lehner e Rajka cercarono di stabilire, con esperimenti estesi a 136 soggetti positivamente reagenti alla lutina di Busson, l'influenza esercitata sulla L. R. dal siero umano mescolato a parti eguali con detta luetina. Nell'87 % dei casi fu la L. R. dal siero indebolita; nell'8,7 % accentuata; nel 3,6 % non modificata. Non esisteva un rapporto tra R. W. da un lato e indebolimento od accentuazione della L. R. dall'altro, perchè sia sieri positivi che negativi avevano la stessa azione attenuante. Da tali risultati furono indotti gli AA. a ritenere che la modificazione della L. R. non si verificava per le sostanze (Anticutine-Procutine) presenti nel siero, e che si doveva attribuire grande importanza per la genesi della L. R. alle allergiche cellule cutanee. In un successivo lavoro detti AA., sempre servendosi della luetina di Busson, trovarono su 279 luetici, 108 L. R. + (38,8 %): e precisamente la più alta percentuale di L. R. + ebbero nella lue III^a (84 % su 25 casi), mentre nella neurolue (17 casi) fu del 58 %, e, fatto contrastante con le ricerche di precedenti osservatori, nella lue I^a e II^a del 32 %.

Circa i rapporti della L. R. colla R. W. riferirono Lehner e Rajka, che, nella metà dei casi, che mostravano la prima +, era la seconda negativa: ed

infine, circa l'effetto della cura sulla L. R., che in 26 casi, dopo la terapia specifica, si verificò un indebolimento, in 14 una accentuazione, in 8 un'invariabilità della L. R.

Hilgermann praticò in sifilitici in periodo tardivo, iniezioni intradermiche di materiale spirochetico (ricavato da sifilomi, placche mucose, linfoglandole), triturato, filtrato e diluito in soluzione fisiologica; oppure conservato oltre le 48 ore dalla raccolta, con poche gocce di acido fenico al 5 %. L'A. ottenne in 3 casi, in cui associò alla terapia vaccinica quella specifica, buoni risultati, che mise in rapporto con la produzione di immunocorpi provocati dal materiale inoculato.

Wolf vide la L. R. con luetina di Busson, sempre negativa nella lue I^a^, II^a^ e latente (ad eccezione, in questa, di 5 casi); molto spesso + nella lue III^a^, in cui quindi costituiva un ottimo mezzo di diagnosi, prezioso specialmente nei casi dubbi.

Tentativi terapeutici fatti con iniezione di 0,3-0,7 cmc. di leutina (in toto 5 cmc.) portarono in un caso alla cicatrizzazione di una gomma ulcerata, esistente da 2 anni; mentre in un altro alla comparsa di nuova ulcerazione durante la cura.

Concluse l'A. che tale cura doveva essere, in pratica, limitata ai sifilitici che non tollerano o risentono poco l'azione del Salvarsan e del Bismuto.

Pockels si servì della luetina di Reiter, preparata dall'Istituto Sieroterapico di Sassonia, che iniettò per via intradermica, alla dose di cmc. 0,1.

Come controllo usò l'A. una sospensione di spirochete dei denti, coltivate nello stesso terreno di coltura della spirocheta pallida, e mortificate: con essa ebbe talora reazioni lievi, che scomparivano dopo 24 ore e quindi da considerarsi prive di valore.

Su 18 bambini eredoluetici, già curati e con R. W. + (ad eccezione di uno in cui a reazione sierologica + corrispondeva L. R. —) ben 12 reagirono in modo nettamente positivo.

Su 36 giovani, affetti da lue congenita, 27 mostrarono L. R. + (mentre la R. W. lo fu solo in 12). Di 18 mongoloidi, il 50 % presentò L. R. +. Di 59 casi di controllo non luetici, solo 4 reagirono positivamente.

Ulteriori ricerche rivelarono la costante reazione + coll'uso del solo terreno nutritivo, per cui Pockels raccomandò di iniettare le morte spirochete in un substrato privo di albumine.

L'iniezione di luetina, ripetuta più volte, portò ad esito +, mentre prima era stato negativo; per cui l'A. ritenne che tale risultato dovesse considerarsi aspecifico ed avere solo un notevole valore — specie nella lue congenità — la L. R. +, primieramente ottenuta.

Caesar provò dapprima estratti alcoolici di fegati sani e di feto eredosifilitico, al cui residuo secco aggiungeva non diluito o dieci volte diluito, siero di porco, di bue, di montone, di cavallo fino a riportare il tutto al volume primitivo. Con detti estratti, sperimentati in 25 soggetti, con lesioni oculari, luetiche o non, ebbe sempre risultati negativi, sia nei casi con R. W. + sia in quelli con R. W. negativa.

Successivamente detto A. provò, a scopo terapeutico, la luetina di Busson iniettandola a dosi crescenti (cmc. 0,2 a cmc. 1) ogni 3 giorni per via intra-

dermica, in P. con cheratite parenchimatosa, senza tuttavia ricavarne alcun benefico effetto.

Rajka e Radnai si proposero di stabilire l'eventuale azione dei R. U. sulla R. W. e sull'allergia cutanea in soggetti luetici. Scelsero a tale scopo 13 P., i quali, malgrado l'intensa cura con salvarsan e bismuto, presentavano una R. W. ostinatamente positiva ed una ipersensibilità verso la luetina. Poterono così constatare che, dopo un'irradiazione, della durata di 20-45', la R. W. diveniva negativa in 5 casi, mentre la L. R. si accentuava in 8 dei 13 soggetti.

Data quindi la capacità dei R. U. di aumentare in circa il 60 % dei casi l'allergia cutanea dei sifilitici, al contrario della specifica chemioterapia che la diminuisce, e dato che detto aumento porta per mezzo della reazione ad un'intensificata distruzione delle spirochete, credettero gli AA. che fosse più utile, l'associazione della terapia aspecifica (R. U.) con la specifica chemioterapia, della sola cura antiluetica abitualmente usata.

Artom, in base alle sue ricerche colla leutina di Busson, dichiarò di dissentire da coloro che consideravano la reattività cutanea dei luetici come una sensibilità generica non connessa colla specificità dell'antigene; di ritenere confermata: l'esistenza di fenomeni cutanei a tipo allergico, nel determinismo dei quali gran valore doveva attribuirsi allo stato anatomico e funzionale della cute, nonchè di rapporti tra la reattività cutanea ed i fenomeni immunitari propri della lue.

Streicher su 935 pazienti — di età variabile da 4 a 18 anni, con demenza, epilessia, psicopatie ed imperfezioni del corpo — ne trovò 189 che sierologicamente od anamnesticamente potevano essere ritenuti eredoluetici. Praticando in essi la L. R., ebbe 51 volte risultato nettamente positivo; 44 negativo, 44 dubbio; 50 volte non apprezzabile per errori di tecnica. L'A. — che si servì, per le sue ricerche, sia di cultura di treponema, sia di estratti di organi contenenti spirochete, — mise in rilievo il minor valore di quest'ultimi rispetto alla prima ed affermò che la L. R. doveva considerarsi un mezzo diagnostico importante da usarsi insieme agli altri mezzi di ricerca.

Rosner riferì su di un caso di sifilide maligna, nel quale, nonostante l'intensa cura antiluetica, si erano verificate ripetute recidive di manifestazioni secondarie sulla cute e sulle mucose, con R. W. sempre negativa: mediante una cura vaccinica (Luotest di Brandt e Müller), alla dose singola di cmc. 0,2, con intervallo fra l'una e l'altra iniezione intradermica di 2-5 giorni (8 iniezioni complessivamente), ottenne l'A. la scomparsa delle efflorescenze papulose e la trasformazione della R. W. in positiva.

Ritenne l'A. la vaccinoterapia assai utile per favorire l'azione del Salvarsan.

Brandt preparò, insieme al Müller, una luetina, a cui fu dato il nome di « Luotest », utilizzando sifilomi dello scroto di conigli infettati con diversi ceppi di spirochete, onde rendere più sicura e costante l'azione del vaccino.

L'A. consigliò l'uso intradermico del Loutest, alla dose di 0,1-0,2 cmc.; ne limitò il campo d'uso — dal punto di vista diagnostico — alla lue III^a e congenita; sostenne, pur con riserva di ulteriori prove, il valore terapeutico già stabilito dal Rosner e da lui pure constatato in un caso di lue maligna refrattario alla cura.

Joseph riferì sui risultati ottenuti con la luetina preparata dal dott. Kroò, costituita da una sospensione, in mezzo indifferente, di spirochete pallide, liberate da ogni traccia del terreno di cultura.

Le ricerche, estese a 250 luetici e ad altrettanti soggetti non sifilitici, permisero all'A. di constatare risultati positivi nel 90 % circa dei primi, nonchè in notevole percentuale dei secondi, onde egli ritenne non potersi attribuire alla L. R. il carattere di specificità, dato anche che sia negli uni che negli altri frequentissima fu la tubercolinoreazione positiva (eteroallergia).

Joseph mise infine in rilievo che una precedente applicazione di tintura di jodio, nell'area cutanea in cui poi veniva iniettata la luetina determinava una notevole accentuazione della L. R. sia nei luetici che in quelli non affetti da tale malattia.

L. Ciarrocchi — dopo un ampio riassunto dei lavori dei precedenti AA. sul comportamento della cute dei pazienti affetti da lue I^a, II^a, III^a, nonchè degli eredoluetici di fronte all'intradermoiniezioni di tubercolina, peptone, ed hémostyl — riferì i risultati delle sue ricerche su 154 luetici: la percentuale di positività fu per la tubercolina rispettivamente del 47 %; 56,2 %; 55 %; 16,6 %; per il peptone e l'hémostyl notevolmente inferiore.

L'A. si dichiarò quindi contrario all'idea dell'azione anergizzante tubercolinica della sifilide e ritenne che le variazioni della reattività cutanea alla tubercolina, riscontratesi talora nei luetici, dopo uno o più cicli di cura, fossero legate alla particolare costituzione individuale ed all'influenza che su di essa potevano esercitare fattori vari.

Planner H., praticando la L. R. col Luotest di Brandt e Müller in 106 casi di lue III^a, ebbe 77 esiti intensamente ed 8 debolmente positivi, 5 dubbi e 16 negativi. L. R. e R. W. non furono contemporaneamente positive nel 30 % dei P. in esperimento. Concluse l'A. che una L. R. negativa non permetteva di escludere un'infezione luetica, e che essa costituiva un importante complemento della R. W.

Schütze vide reagire positivamente allo « Spirotest » 1 caso di lue II^a, 3 di lue III^a; 1 di lues cerebri; 1 di lue ereditaria su 26 sperimentati (23 %); i rimanenti presentarono reazioni deboli, o dubbie (6-23 %) o non reagirono affatto (14-53,8 %).

Ma avendo osservato una percentuale di positività del 12 % nei blenorragici (31 casi) e del 6 % in P. affetti da dermatosi varie (con particolare frequenza le reazioni aspecifiche si verificarono negli individui biondi, poveri di pigmento), non ritenne l'A. potersi conferire alla intradermoreazione positiva con lo Spirotest alcun valore diagnostico per la lue. Alla stessa conclusione giunse lo Schütze usando per via intradermica in 72 sifilitici e in 44 controlli liquor dello stesso o di altro soggetto.

Brandt e Konrad non avendo riscontrato coll'intradermoreazione di Luotest, in un P. con R. W. +, con probabile lue congenita, che un semplice arrossamento credettero opportuno ripetere l'iniezione. Poterono così osservare che il pomfo, immediatamente dopo l'iniezione di Luotest formatosi, in seguito si accentuava con comparsa di un alone rosso, più evidente nelle ore seguenti, meno nei giorni successivi. Per distinguere se si trattava di una reazione precoce al Luotest, o di una ipersensibilità ad albumine di coniglio,

praticarono gli AA. un'iniezione di siero di coniglio che diede una reazione straordinariamente intensa. Il P. reagì, sebbene in modo meno intenso, anche a siero di bue, tricofitina, ecc. per cui gli AA. lo ritennero ipersensibile a svariate albumine con netta prevalenza per quelle di coniglio.

Kolmer, Tufte e Rule prepararono il vaccino da testicoli di conigli sifilizzati col ceppo treponemico di Nichol-Hough: ad 1 grammo di testicolo polverizzato, aggiunsero nove cmc. di soluzione di cloruro di sodio al 0,90 %; successivo riscaldamento della sospensione per 1 ora a 60° e per altre 24 ore a 37°.

Come controllo usarono estratti di testicoli di conigli non sifilizzati. Su 159 casi di lue acquisita ebbero il 33 % di reazioni positive colla luetina preparata nel modo predetto; su 33 eredoluetici il 61 % di risultati positivi.

Gli AA. si limitarono ad affermare che nel corso della sifilide si sviluppa una specifica allergia cutanea e che la scarsa percentuale di esiti positivi poteva forse notevolmente aumentare coll'uso di un vaccino molto concentrato, il cui uso era particolarmente indicato, dal punto di vista diagnostico, nella lue congenita tarda, in cui assai spesso la R. W. è negativa.

Sulyak sperimentò il Luotest di Brandt-Müller in 150 luetici. Nella lue recente ebbe sempre risultati negativi; nella lue datante da oltre 4 anni — specialmente se il P. era stato ben curato — un'alta percentuale di positività (96 %) e così pure nella lue congenita.

L'A. mise in rilievo la grande influenza delle cattive condizioni generali sull'esito della prova cutanea.

Fellner cercò di stabilire l'influenza del siero di individuo malarico sulla luetinoreazione. A tale scopo mescolò in parti uguali il siero di malarico con la luetina di Busson e Jessner, tenendo poi la miscela prima per 4 ore a 37° in termostato, quindi in ghiacciaia per altre 24 ore.

Nel 70 % dei casi reagenti positivamente alla sola luetina, l'aggiunta del siero si mostrò senza influenza alcuna sull'esito della L. R., mentre essa fu evidente nel residuo 30 %, nel senso cioè di un'accentuazione della L. R.

Come spiegazione di detto effetto ammise l'A. che la malaria determinasse un aumento nel siero delle procutine, oppure un danneggiamento delle termolabili anticutine onde la loro azione in parte o in toto verrebbe a mancare.

Kindler praticò la L. R. col Luotest di Brandt-Müller nonchè la R. W. in 103 eredoluetici di età variabile, da pochi mesi ad oltre 20 anni.

Complessivamente l'A. trovò 61 R. W. + (59,3 %) e 59 L. R. positive (57 %); di queste nessuna dei 15 bambini d'età inferiore ad 1 anno, mentre le L. R. positive aumentavano in frequenza ed in intensità parallelamente al crescere dell'età.

Il Kindler dopo aver inoltre messo in rilievo: 1) che non ebbe mai esiti positivi coll'intradermoiniezione di soluzione fenica al 0,25 %; che con quella di siero di cavallo comparve, sebbene di rado, un eritema non nettamente limitato, scomparente dopo 24-28 ore; con quella infine di tricofitina si manifestò in qualche caso un lieve infiltrato che non raggiunse però mai per estensione ed intensità quello caratteristico della L. R. +; 2) che precedente somministrazione di K. J. in luetici congeniti non fu mai capace di trasformare la L. R. da — a +; 3) la superiorità del Luotest rispetto alle altre luetine

note; concluse che la L. R. costituiva un'importante mezzo di diagnosi di lue congenita, nei casi con segni clinici dubbi e con R. W. negativa.

Urbach riuscì, sia presso luetici terziari, sia presso individui non sifilitici, che avevano reagito negativamente all'intradermoiniezione di Luotest, a rendere positiva la L. R. mediante precedenti somministrazioni, per una settimana, di Na J, o Na Br. o Na-Cl., alla dose giornaliera di 3 gr.; la stessa influenza non erano invece capaci di esercitare dette sostanze sulle reazioni alla tricofitina, blastomicetina, Aolan, ecc.

L'A. ritenne che come diminuisce la sensibilità della cute in seguito a sottrazione di cloruro di sodio, così essa deve aumentare per il maggiore apporto di sali alogeni.

Anche Kerl potè osservare la più rapida reazione della cute all'iniezione di luetina a causa di precedente ingestione di Joduro, bromuro, o cloruro di Na; per cui consigliò di indagare sull'eventuale uso di detti sali da parte del P. per non considerare vere delle pseudo-reazioni.

Fossler, col Luotest di Brandt e Müller ebbe in 30 casi di lue I[a], 3 reazioni positive; in 58 di lue II[a] recente, 6 reazioni positive; (in queste 9 reazioni positive si trattava dei casi che per la forma clinica e per la resistenza alla cura dovevano considerarsi come forme di sifilide maligna); in 26 casi di lue III[a], 25 reazioni positive; in 11 casi di lue nervosa 2 reazioni +; in 12 casi di sifilide viscerale 2 reazioni positive; in 121 casi di sifilide latente 17 reazioni positive; in 42 casi di sifilide ereditaria 23 reazioni positive; in 150 casi di controllo 7 reazioni positive.

L'A. ritenne quindi la L. R. di grande importanza per la diagnosi di manifestazioni terziarie dubbie, nonchè di localizzazioni oculari ed auricolari della sifilide ereditaria. che diedero a lui maggior numero di reazioni positive. Quanto al valore della L. R., dal punto di vista prognostico, l'A. riferì anzitutto di avere praticata anche la puntura lombare in 46 casi di sifilide latente e di aver trovato in 10 con L. R. +, liquor normale, mentre tra i 36 con L. R. ve ne erano 13 con alterazione del liquor e soggiunse, che, pur non ritenendosi autorizzato a conclusioni dato lo scarso numero di soggetti esaminati, credeva non illogico l'affermare che nei casi di lue latente con L. R. + questa potesse significare l'inizio di un processo terziario.

Relativamente infine all'effetto della terapia sulla L. R. il Fosler trovò che nei casi terziari ben curati la L. R. finiva per diventare negativa.

Ricerche personali.

Mi sono servito per le mie esperienze del « Luotest » (preparato secondo le prescrizioni di Brandt e Müller dall'Istituto Sierologico Viennese e messo in commercio in fialette contenenti, ciascuna cmc. 0,25 di luetina), sia per controllarne la vantata attività e specificità, sia perchè — per quanto almeno mi consta — non esistono su di esso pubblicazioni in Italia.

Usando un ago molto piccolo ed una siringa Pravaz graduata, iniettavo nello spessore del derma, sulla faccia palmare dell'avambraccio, previa pulizia della parte con etere, evitando una forte fregazione cmc. 0,20 di Luotest. Preferii tale dose a quella di 0,10, perchè la ritenni più adatta a dare risultati più netti, e non avendo trovato con essa, fin dalle prime ricerche di controllo, delle reazioni aspecifiche.

La lettura della reazione veniva fatta dopo 48 ore: ritenni positiva la reazione costituita da un infiltrato nodulare profondo, di color rosso vivo (di almeno 1/2 cm. di diametro, servendomi per la misurazione di un regolo millimetrato), intorno al quale si mostrava un alone eritematoso di dimensione varia; negativa la reazione ove l'infiltrato aveva un'estensione inferiore a 1/2 cm. oppure mancava e si aveva solo una chiazzettina eritematosa non nettamente limitata: l'uno e l'altra attenuantesi, o scomparenti nello spazio di 48 ore.

Ho eseguita la L. R. su 79 luetici, clinicamente indenni da tbc. e su 27 individui o sani, ovvero colpiti da malattie varie (tigne, lupus, eczema, epiteliomi, gomme tubercolari, foruncolosi, alopecia areata, piodermiti, ascessi, eritema indurato ulcerato, cheratiti parenchimatose non luetiche, osteite tubercolare, ecc.), praticando contemporaneamente la R. W. e la M. T. R.

Il modo di reagire dei pazienti da me sottoposti alla L. R. fu il seguente:

a) nei soggetti non luetici, all'infuori di due (affetto l'uno da tigna tricofitica e l'altra da epitelioma, nei quali comparve, dopo 24 ore dall'inoculazione, una chiazza eritematica, del diametro di circa 3 cm. dileguantesi nelle successive 24 ore, senza lasciare traccia di sè, e che quindi doveva considerarsi priva di valore) l'esito dell'intradermoiniezione di Luotest fu sempre negativo.

Degno di rilievo che la L. R. riuscì negativa anche in una donna, con osteite tubercolare, che aveva già fatte 38 iniezioni di jodio, di cui l'ultima due giorni prima;

b) nei sifilitici, accanto a reazioni negative, ve ne furono numerose positive, d'intensità varia; che cioè andavano: 1) dalla *forma lieve*, rappresentata da una chiazza eritematosa, della grandezza di due lire attuali, o poco più, con infiltrazione papulosa centrale di 1/2 cm. di diametro; 2) alla *forma intensa* costituita da una chiazza eritematopapulosa, rotondeggiante o rettangolare, di alcuni cm. (da 3 a 6) di diametro o di lato; 3) alla *forma intensissima*, in cui la chiazza eritemato-papulosa raggiungeva l'ampiezza del palmo di una mano, accompagnandosi talora a linfangite lineare e persistente, sebbene con dimensioni sempre minori, una o due settimane.

Circa la frequenza di ciascuno dei 3 tipi di reazione predetti, dirò che complessivamente il 1° fu da me riscontrato 6 volte, il 2° 33, il 3° 5 e che le reazioni del 3° tipo si ebbero solo nella lue III^a^ con sintomi e nella lue ereditaria.

È quindi ben evidente il predominio delle due ultime forme di L. R. sulla 1^a^ e come non esistano difficoltà nella lettura della reazione, entro detti limiti circoscritta.

Reazioni torpide, insorgenti cioè alcuni giorni dopo l'innesto, non vennero da me mai osservate, e così pure inconvenienti gravi: all'infuori invero dei casi di reazione intensissima, accompagnantesi talora con linfangite e sempre con tollerabile sensazione di bruciore e dolore (in corrispondenza della sede della L. R.) della durata di pochi giorni, gli altri P. non accusarono alcun disturbo.

In alcuni luetici, che avevano reagito positivamente o negativamente, od in modo dubbio, ripetei l'iniezione intradermica di Luotest, con intervallo di tempo vario.

I risultati possono così riassumersi: *a*) nei soggetti che avevano presentato L. R. negativa, come in quelli in cui la L. R. era stata leggermente positiva si ebbe lo stesso esito alla IIª iniezione, fatta dopo 3-6 giorni dalla Iª, ad eccezione di un caso di lue maligna, in cui si potè osservare la prima volta una L. R. negativa e la seconda una nettamente positiva; *b*) in una P. con L. R. debolmente positiva, questa apparve intensa con una nuova iniezione, fatta dopo 4 mesi (nei primi due la donna aveva ingeriti 25 grammi di K. J.); *c*) nei P. con L. R. + intensa, ripetendo l'iniezione dopo breve o lungo tempo, si ebbe una positività inferiore, o eguale, o debolmente superiore alla precedente, senza che si potesse stabilire un netto rapporto tra tali risultati, cura eseguita, e manifestazioni cliniche pregresse od in atto; *d*) costante apparve l'accentuazione della positività nei due soggetti, in cui, a scopo terapeutico, furono praticate 7-9 iniezioni di Luotest; nonchè manifestazioni allergiche in corrispondenza delle sedi delle precedenti iniezioni.

Ciò premesso passerò ad analizzare la frequenza di positività della L. R. e della R. W. nei P. da me esaminati.

Di 6 luetici in periodo secondario, di cui 5 con R. W. e M. T. R. negative, nessuno reagì all'intradermoiniezione di Luotest. Fra questi vi era una donna venuta 4 mesi prima all'ambulatorio della Clinica per un sifiloderma roseolico-papuloso ed alla quale era stata praticata una serie di iniezioni di Neosalvarsan e quindi prescritte iniezioni di Salbiolo: ma essendo insorta dopo la IIIª iniezione di bismuto una grave irite destra e dopo pochi giorni anche sinistra, si credette opportuno sostituire a quelle di Salbiolo le iniezioni di cianuro di Hg. (1 ctgr. l'una) ed associare (dopo la 10ª) alla terapia mercuriale, quella vaccinica (R. W. ±, M. T. R. ±).

Le intradermoreazioni di Luotest, alla dose singola di cmc. 0,25, diedero i seguenti risultati:

IIª iniezione (11-IV-1932) nel III° superiore avambraccio sinistro superficie volare.

Dopo 48 ore: chiazza eritemato-papulosa, ovalare, di cm. 3,5 × 3.

Dopo 72 ore: chiazza eritematica di eguale grandezza, con una centrale papulosa di 1 cm. di diametro.

Dopo 96 ore: pigmentazione residua.

Riaccensione dpo la IV-V-VI-VII iniezione, con comparsa di chiazza eritemato-papulosa rotondeggiante di 2 cm. di diametro, persistente in genere circa 48 ore.

IIIª iniezione (14-IV-1932) nel III° inferiore avambraccio destro, superficie volare.

Dopo 48 ore: chiazza eritemato-papulosa ovalare, di cm. 3,5 × 3.

Evoluzione e riaccensioni come sopra. Da rilevare che la paz. accusa dolore fotofobia e lacrimazione in corrispondenza dell'occhio destro, che persistono 48 ore.

IVª iniezione (18-IV-1932) nel III° inferiore avambraccio sinistro, superficie volare.

Dopo 48 ore: chiazza eritemato-papulosa ovalare, di cm. 5,3 × 4,5 alquanto dolorosa.

Evoluzione e riaccensione come sopra.

Vª iniezione (22-IV-1932) nel III° superiore braccio destro, faccia esterna.

Dopo 48 ore: chiazza eritemato-papulosa rotondeggiante, del diametro di cm. 5,5.

Evoluzione come sopra. La paz. accusa nuovamente dolore e fotofobia in corrispondenza dell'occhio destro, disturbi che durano 24 ore.

VIª iniezione (25-IV-1932) nel III° superiore braccio sinistro, faccia esterna.

Dopo 48 ore: chiazza eritemato-papulosa ovalare, di cm. 4,3 × 3,2.

Dopo 96 ore: chiazza eritematica di 3 cm. di diametro, e papulosa centrale di 1 cm.

VIIª iniezione (2-IV-1932) nel III° inferiore braccio destro, faccia esterna.

Dopo 48 ore: chiazza eritemato-papulosa di forma ovalare del diametro di cm. 8,5×7,4.

Dopo 96 ore: chiazza eritemato-papulosa, ovalare, di cm. 1,5 × 2.

Durante la Luotest-terapia la paz. fece complessivamente 13 iniezioni di cianuro di Hg.

3-V-1932: R. W. +++, M. T. R. +++.

Il miglioramento delle lesioni oculari, resosi manifesto già dopo 11 iniezioni di cianuro di Hg., si accentuò in seguito, per cui la paz. al termine della cura mercuriale-vaccinica poteva considerarsi guarita dell'irite d. e s.

Di 27 luetici terziari con manifestazioni varie (periostite; atrofia N. ottico; paralisi corde vocali; aortite; gomme e sifilodermi nodulo-ulcerosi in atto, o cicatrizzati) ben 21 mostrarono L. R. + (nessuno di questi aveva ingerito K. J. da almeno 6 mesi), mentre solo 15 R. W. +: da notare che una paz. con gomma ulcerata del palato e con L. R. negativa prendeva forti dosi di K. J. da tre giorni.

Circa i rapporti tra L. R. e R. W. dirò che vi furono 8 L. R. + con R. W. — e 2 R. W. + con la L. R. negativa.

Fra detti pazienti ve ne furono alcuni in cui la manifestazione luetica terziaria aveva rivelato l'esistenza dell'infezione sifilitica e quindi non avevano praticata ancora alcuna cura specifica; altri avevano fatta una cura scarsa ed irregolare, per lo più da tempo interrotta; altri infine da poco avevano iniziata la terapia specifica (As-Bi), oppure si erano curati regolarmente per almeno 4 anni.

Su 19 casi di lue IIIª senza manifestazioni, sia la L. R. che la R. W. furono solo 5 volte positive, senza però esservi netta corrispondenza fra i risultati, perchè 2 volte fu positiva la prima e negativa la seconda e viceversa.

Trattavasi per lo più di pazienti in cui la malattia datava da un minimo di 6 ad un massimo di 25 anni, che avevano praticata una cura saltuaria ed insufficiente: solo 3 si erano sottoposti ad una terapia intensa, regolare, protrattasi per 4 anni e presentavano sia R. W. che L. R. negativa.

In 3 casi di tabe e 2 di paralisi progressiva la L. R. fu sempre negativa; la R. W. 3 volte positiva nel sangue: erano essi luetici da circa 10 anni che si erano poco ed irregolarmente curati.

Su 27 eredoluetici, di età variabile da 2 a 40 anni, la L. R. fu + 18 volte e la R. W. 20; in 4 casi fu + la prima e negativa la seconda, e 6 volte accadde l'inverso. Costantemente + fu la L. R. nei soggetti con cheratite parenchimatosa in atto o pregressa.

Come i pazienti degli altri gruppi anche questi, o non avevano ancora subìta cura antiluetica, oppure essa datava, da pochi mesi ad un massimo di 2 anni.

Da rilevare il caso di una eredoluetica di 33 anni, la quale non si era ancora sottoposta a cura specifica, ignorando di essere affetta da sifilide, in cui nel febbraio 1930 comparve in pieno benessere una gomma della tonsilla destra: otto iniezioni di Neosalvarsan e 10 di Salbiolo furono sufficienti per ottenere la cicatrizzazione della lesione sifilitica, ma non a modificare le reazioni sierologiche che rimasero intensamente positive.

Nel luglio detto anno la paziente cominciò una nuova serie di iniezioni di Neosalvarsan: sopravvenuta una lieve crisi nitritoide dopo la Iª ed una assai intensa dopo la IIª iniezione, riprese la cura bismutica; ma essendo comparsa una grave cheratite parenchimatosa O. S. dopo la IIIª iniezione di Salbiolo, sostituì al Bi il Hg (frizioni mercuriali, iniezioni endovenose di cianuro di Hg) che determinò un lieve miglioramento dell'affezione oculare, con conseguente persistenza della riduzione del potere visivo alla semplice percezione luminosa.

Nel marzo 1931 (R. D. ++++, M. T. R. ++++), dopo l'intradermoiniezione di Luotest, che diede infiltrazione papulosa, della grandezza del palmo di una mano, durata, sebbene con graduale riduzione d'ampiezza, oltre 20 giorni, iniziò una serie di iniezioni di Myosalvarsan — ben tollerate —, successivamente di calomelano, e dopo queste di Solmuth: alla Vª iniezione di Bi comparve cheratite parenchimatosa O. D., per cui la paziente riprese la cura mercuriale (frizione, iniezioni di cianuro di Hg. e di calomelano). Ma anche con tale terapia il rischiaramento della cornea dell'O. D. e dell'O. S. fu assai limitato e quindi poco migliorato il potere visivo, e le reazioni sierologiche persisterono positive.

Si ricorse allora alla terapia mista: Arsenicale-vaccinica coi seguenti risultati:

7 aprile: Iª iniezione Luotest: nel III° superiore avambraccio destro, superficie volare. Myosalvarsan gr. 0,15.

Dopo 48 ore: chiazza eritemato-papulosa, ovalare di cm. 3 × 3.

Dopo 72 ore: chiazza eritematica di eguale grandezza, con una centrale papulosa di 1 cm. di diametro.

Dopo 120 ore: pigmentazione residua.

Riaccensione, dopo la III-IV-V-VI-VII-VIII-IX iniezione, persistente circa 48 ore.

10 aprile: IIª iniezione Luotest nel III° superiore avambraccio sinistro, superficie volare. Reazione ed evoluzione identica alla precedente.

13 aprile: IIIª iniezione Luotest: nel III° inferiore avambraccio destro, superficie volare. Myosalvarsan gr. 0,15.

Dopo 48 ore: chiazza eritemato-papulosa, ovalare di cm. 4,2 × 3,3.

Dopo 96 ore: pigmentazione residua.

17 aprile: IVª iniezione Luotest: nel III° inferiore avambraccio sinistro, superficie volare.

Dopo 48 ore: chiazza eritemato-papulosa, ovalare di cm. 4,3 × 3,5.

Dopo 96 ore: pigmentazione residua. La paz. accusa fotofobia, lagrimazione, dolore in corrispondenza dell'occhio destro.

20 aprile: Vª iniezione Luotest: nel III° superiore braccio destro, superficie esterna. Myosalvarsan gr. 0,15.

Dopo 48 ore: chiazza eritemato-papulosa, ovalare di cm. 4,5 × 2,8.

Dopo 96 ore: chiazzetta papulosa di 1 cm. di diametro.

Dopo 12 ore: pigmentazione residua.

25 aprile: VIª iniezione Luotest: nel III° superiore braccio sinistro, superficie esterna. Reazione ed evoluzione identica alla precedente.

29 aprile: VIIª iniezione Luotest: nel III° inferiore braccio destro, superficie esterna. Myosalvarsan gr. 0,15.

Dopo 48 ore: chiazza eritemato-papulosa, ovalare, di cm. 5 × 4,2.

Dopo 96 ore: chiazzetta papulosa di 1 cm. di diametro.

2 maggio: VIIIª iniezione Luotest: nel III° inferiore braccio sinistro, superficie volare.

Dopo 48 ore chiazza eritemato-papulosa, ovalare, di cm. 5,5 × 4.

Dopo 96 ore: pigmentazione residua.

5 maggio: IXª iniezione Luotest: nel III° medio braccio destro, superficie volare. Reazione ed evoluzione come sopra.

Il miglioramento del potere visivo, resosi manifesto già dopo la Vª iniezione, si accentuò nelle successive, per cui al termine di esse la paz. poteva leggere parole scritte a caratteri piuttosto grandi e l'oculista confermare l'evoluzione favorevole della cheratite.

Considerazioni e rilievi.

Esposti così brevemente i risultati delle mie ricerche, mi soffermerò a riassumere, per il necessario raffronto e per le conseguenti deduzioni, quelli che emergono dai già citati lavori in proposito: compito certamente non facile, data la grande varietà di sostanze usate per saggiare la reattività cutanea dei sifilitici (estratto glicerinato di fegato di eredoluetico (Syphiline di Nicolas e Favre); emulsione glicerica di fegato di neonato sifilitico; estratti brodo-glicerici di placenta, oppure di fegato, milza, ghiandole linfatiche di eredoluetico; estratto glicerico di sifilomi dello scroto di coniglio (Trossarello); estratto acquoso di sifilomi, estratto di ghiandole linfatiche di luetici; estratto di capsule surrenali; estratto di fegato normale; lecitina; tubercolina V. di Koch; estratto di adenite inguinale da ulcera venerea; glicocolato sodico; gelatina di Merk; estratto di papule mucose ricche di spirochete; soluzione di antigene, abitualmente usata per la deviazione del complemento con aggiunta di salvarsan; agar; siero di cavallo; estratto acquoso di polmoni affetti da pneumonia alba sifilitica (Pallidina di Klausner e Fischer); estratto di diversi organi ricchi di spirochete (Luetina di Busson); miscela di estratti di sifilomi dello scroto di conigli, infettati con ceppi diversi (Luotest di Brandt e Müller); emulsioni di spirochete pallide morte (Luetina di Noguchi); luetine preparate dagli stessi ricercatori secondo le prescrizioni di Noguchi o con più o meno notevoli varianti, il che fu la causa non ultima di tanti disparati esiti riferiti dai vari AA.

Nè del resto gioverebbe, per eliminare tale inconveniente, circoscrivere la mia disamina ai soli risultati delle esperienze eseguite colla luetina di Noguchi (circa la metà dei lavori pubblicati); essendo essi non meno discordi, specie se si confrontano quelli riferiti da AA. americani e quelli da europei, per la cui spiegazione fu da questi ultimi ammessa, come assai probabile, l'ipotesi dell'attenuazione dell'attività del vaccino, per una parziale denaturazione dell'albumina delle spirochete, determinata dall'alta temperatura a cui la luetina era stata sottoposta durante la traversata dall'Oceano.

Ma pur fra tanta incertezza, che rende relativo ogni giudizio, relatività che forse solo potrà eliminare, o ridurre al minimo, la standardizzazione della fabbricazione della luetina organica, o meglio della luetina ricavata da cultura pura di spirocheta pallida (quando una tecnica più semplice renderà quest'ultima accessibile ad ogni laboratorio) su basi che l'esperienza ha dimostrate le più adatte, per avere il massimo di attività del vaccino e l'assenza, o la riduzione a quantità trascurabile di reazioni aspecifiche, si può tuttavia dire che non mancano fatti ammessi dalla quasi totalità degli AA., sebbene predominino quelli su cui l'accordo è ben lungi dall'essere raggiunto.

Tra i primi citerò: 1) l'innocuità della L. R.; 2) che la L. R. raggiunge il massimo di intensità e di frequenza nella lue III^a, latente e congenita, mentre al contrario essa è quasi sempre negativa nella lue I^a e II^a (eccezion fatta di casi con manifestazioni di sifilide secondarie tardive od a carattere maligno, in cui è non di rado positiva); 3) che la percentuale di positività della R. W. supera quella della L. R. nella lue I^a e II^a; ne è inferiore nella lue III^a, latente e congenita e quindi i due fenomeni debbono essere considerati indipendenti l'uno dall'altro; 4) che in seguito a terapia specifica la R. W. diviene negativa prima della L. R.; 5) che le due reazioni si completano a vicenda.

Tra i secondi sono degni di rilievo: *a*) la frequenza di positività della L. R. nella tabe e nella paralisi progressiva; *b*) il cambiamento della R. W. da — a + in seguito all'iniezione di luetina; *c*) il prodursi di una L. R. + per una seconda iniezione di luetina, mentre colla prima si era avuto esito negativo; *d*) l'influenza della terapia specifica sull'esito della L. R.; *e*) l'influsso della precedente somministrazione di K. J. sulla L. R.; *f*) la specificità e quindi il valore diagnostico della L. R.; *g*) l'importanza della L. R. dal punto di vista prognostico e curativo.

Orbene entrambi i predetti gruppi di osservazioni non trovano piena conferma dalle mie esperienze.

Relativamente al primo, noterò: la mancata costatazione della percentuale maggiore di positività della L. R. nella sifilide latente e congenita, rispetto alla R. W. (eguagliò quest'ultima nella latente, ne fu inferiore, sebbene di poco, nella eredolue); nonchè la negatività della L. R. in un caso di sifilide II^a con manifestazioni tardive, a carattere maligno.

Riserbandomi di discutere più oltre il significato di tale negatività dal punto di vista prognostico, credo opportuno dire fin d'ora che sia ai precedenti, come ai successivi rilievi, viene da me attribuito il semplice valore di contributo casistico, troppo scarso essendo il n. di osservazioni, per ricavarne un giudizio assoluto.

Più notevoli sono le differenze col II^o gruppo. Sempre negativa io vidi invero la L. R. nella tabe, come nella paralisi progressiva, mentre solo in un

caso — fra le varie diecine in cui fu ripetuta — mi fu possibile riscontrare la positività della R. W. (e non della M. T. R.), sei giorni dopo l'iniezione di Luotest: positività non completa (+ +), che non era più presente dopo 22 giorni (secondo Planner la positività della R. W. così ottenuta persisterebbe in genere molto a lungo e non sarebbe influenzata neppure da un energico trattamento antiluetico, mentre Klausner avrebbe visto per lo più la sieroreazione tornar negativa dopo 4-6 settimane); per cui non si può ammettere con sicurezza un rapporto di causa ed effetto fra i due fatti, nulla vietando di considerarla come una delle rare ed inspiegate oscillazioni di positività della R. W. e tanto meno considerare tale metodo (almeno se limitato ad una sola iniezione, dato che nella P. a cui praticai 7 iniezioni di Luotest vidi, dopo 3 giorni dall'ultima, R. W. + + + ed M. T. R. + + +, mentre un mese prima si aveva R. W. ± e M. T. R. ±) come praticamente utile per la riattivazione della R. W.

Circa poi il cambiamento dell'esito della L. R. in seguito ad una nuova iniezione di Luotest, praticata dopo breve o lungo tempo dalla prima, ebbi, come dissi già, risultati assai vari, per cui mentre in base ad alcuni, si potrebbe parlare a favore di tale evenienza, per altri, che sono i più, si dovrebbe essere contrari: comunque non sarei alieno dall'ammettere che la ripetizione della prova cutanea possa dare risultato diverso dal primo, negativo, solo in casi di sifilide terziaria ed ereditaria con manifestazioni in atto o pregressa; oppure di lue II^a grave, per manifestazioni cliniche, o per resistenza alle cure specifiche, e che alla positività così ottenuta debba darsi lo stesso valore concesso alla L. R. subito positiva.

Le mie ricerche sono pure tutt'altro che favorevoli all'opinione, sostenuta da parecchi AA., che l'esito della L. R. è diverso a seconda che vi è stato o no un trattamento specifico ed a seconda del medicamento usato (precedenti iniezioni di Neosalvarsan in particolar modo, determinerebbero la positività della L. R.): risulta in verità da essi che L. R. + fu riscontrata sia in sifilitici curati intensamente ed a lungo (Bi e Neosalvarsan), sia in quelli che non avevano fatta alcuna cura, oppure scarsa ed irregolare (a base di Hg. o Bi).

Egualmente contrari, per lo meno alla *costante* influenza della precedente terapia iodica sul prodursi della L. R. + appaiono i risultati da me ottenuti: *a*) L. R. — in 3 P. di controllo, di cui uno aveva fatto 38 iniezioni di jodio e l'ultima 2 giorni prima della prova cutanea ed i rimanenti avevano terminata da breve tempo una cura di K. J.; *b*) R. L. negativa in una luetica con gomma ulcerata, che da tre giorni prendeva 4 gr. di K. J. pro die; *c*) L. R. + di intensità e durata per nulla diversa dalla prima volta, in sifilitici che avevano, o no, ingerito nel frattempo notevole quantità di K. J. Debbo tuttavia aggiungere che in una luetica da 11 anni, in cui la L. R. da debole si cambiò in intensa, dopo 4 mesi, si potrebbe pensare all'importanza dell'ingestione dei 25 gr. di K. J. durante i primi due mesi, sebbene tale ipotesi sia contraddetta dagli esperimenti di Mc Neil.

Ed ancora, premesso che nei casi di controllo ebbi sempre esiti negativi e che quindi, limitatamente al Luotest ed alla mia personale esperienza, dovrei essere portato ad ammettere la specificità della Luotest-reazione nei sifilitici — del resto una sola voce contraria è fino ad oggi rilevabile nella let-

teratura, quella di Fossler, che su 150 non luetici ebbe 7 reazioni positive — aggiungerò subito che il quesito della specificità, intimamente connesso con quello del valore diagnostico della L. R. non fu da tutti risolto con eguali criteri.

Accanto ad AA. invero che ritennero aspecifica la prova, inquantochè colla luetina usata avevano osservate reazioni positive anche in non luetici, ve ne furono moltissimi altri che condivisero tale opinione, per il fatto che la cute dei sifilitici reagiva frequentemente, oltre che alla luetina, anche a svariate altre sostanze, concetto che il Truffi ribadì nella sua relazione « sulla immunità, superinfezione e reinfezione nella sifilide » al Congresso Internazionale di Copenaghen del 1930 e così pure il Levy nel recentissimo trattato sulla sifilide del Janselme.

A me sembra tale giudizio troppo assoluto: per quanto ho precedentemente detto sulle diverse modalità di preparazione e quindi di comportamento delle luetine fino ad oggi usate; perchè tutte le prove diagnostiche in medicina hanno una certa percentuale di aspecificità e non per questo vengono comunemente giudicate tali; per le reazioni di focolaio — fotofobia, lacrimazione, dolore — apparse in entrambe le pazienti, dopo due o più iniezioni di Loutest; perchè infine è ben diversa la reattività cutanea dei luetici alle svariate sostanze proposte per saggiarla, nei vari stadi dell'infezione.

E precisamente (come risulta da numerosi lavori e dal mio sull'anergia tubercolinica nei luetici) nella lue I[a] e II[a] in cui « l'Umstimmung » (Neisser), o ipersensibilità (Finger), o allergia (Pirquet), o anafilassi (Wassermann, Nakano), o idiosincrasia (Jadassohn), è scarsa o manca, la percentuale di L. R. + è pure minima o è del tutto assente; mentre invece è notevole il numero di esiti positivi ottenuti con sostanze aspecifiche; nella lue III[a] e nella lue ereditaria tarda al contrario, la particolare sensibilità cutanea — variamente nomata come si è detto dagli AA. — che ha raggiunto il massimo, si dimostra meno frequente, in genere molto meno intensa e non costante verso tutte le sostanze aspecifiche, se contemporaneamente usate, che non verso la luetina: onde se non può negarsi l'esistenza di un'etero-allergia (legata a svariati fattori) devesi tuttavia ammettere un'allergia specifica ben distinta dalla prima, perchè intimamente connessa coll'infezione luetica.

Che se poi quest'ultima sia in rapporto con le spirochete, o prodotti del ricambio materiale delle stesse, o proteine organiche modificate dalle spirochete, o infine con sostanze che, presenti anche in organi normali, sono in maggiore quantità in quelli sifilitici, è questione che potrà essere risolta solo quando, come si è più volte accennato, sarà resa possibile in ogni laboratorio la cultura pura di spirocheta pallida e della luetina relativa, in cui non sia presente la benchè minima traccia del terreno di cultura.

Comunque, in base alle mie ricerche col Luotest io sono portato ad accordare alla L. R, usata esclusivamente nella lue III[a], latente ed ereditaria e limitando magari il giudizio di positività alle forme intense ed intensissime, nelle quali meno facilmente può giocare un ruolo importante l'eteroallergia aspecifica, un valore diagnostico notevole ed a considerarla un complemento praticamente utile delle reazioni sierologiche.

Non meno degno di rilievo di quello diagnostico è il problema del valore prognostico dell'esito della L. R. nei vari stadi della sifilide.

Tra i casi di lue II^{a}, da me sottoposti alla prova cutanea, ve ne fu uno con manifestazioni secondarie tardive localizzate — apparse nel corso di una energica cura antiluetica, la quale aveva fatto scomparire da tempo il sifiloderma roseolico-papuloso, col quale la paziente si era presentata all'ambulatorio della Clinica — e reazioni sierologiche debolmente positive (R. W. ±, M. T. R. ±), in cui la L. R. fu la prima volta negativa; fatti questi che, dalla maggior parte degli AA., vengono considerati come espressione di sifilide maligna, connessa non con particolare virulenza del ceppo spirochetico, ma con uno stato anergico dell'organismo, incapace di opporre i suoi normali poteri di difesa contro il virus sifilitico.

Non ritengo però probabile che quanto si è ora detto, possa valere per tutti i casi e particolarmente che le manifestazioni presentate dalla mia paziente debbano essere legate a fattori costituzionali dell'organismo infetto e quindi debbano comportare un giudizio prognostico grave, ma piuttosto che si debba chiamar qui in causa il treponema pallidum, il quale a sua volta non sarebbe però dotato di particolare virulenza, ma solo di resistenza parziale o totale a questo od a quel medicamento specifico. La paziente invero risentì una certa azione benefica dal neosalvarsan, dato che questo fece rapidamente scomparire le manifestazioni secondarie recenti, ma questa azione fu temporanea o parziale, come del resto quella del bismuto, mentre particolarmente efficace si mostrò quella di Hg. associata in seguito alla vaccinoterapia (sul valore di questa parlerò più avanti), non altrimenti potendo spiegarsi la comparsa, durante la cura, della grave irite destra e della lieve sinistra, con miglioramento appena iniziate le iniezioni endovenose di cianuro di Hg. (1 ctgr. a giorni alterni), cura, come ben appare, piuttosto lieve, rispetto alla precedente.

E poichè per sostenere l'importanza del fattore terreno si è fra l'altro citata l'evenienza che da una stessa fonte si può contrarre una sifilide a decorso maligno, come una lue ad andamento normale, riferirò brevemente su due casi, caduti sotto la mia osservazione e che sembrano di suggestivo appoggio a quanto io ho precedentemente sostenuto.

Trattasi di due soggetti giovani, di costituzione robusta, con anamnesi personale e familiare negativa, i quali infettatisi da una stessa donna iniziarono la cura arsenobenzolica in periodo presierologico. Terminata la serie normale di iniezioni di Neosalvarsan (gr. 3,75). dopo pochi giorni di riposo furono sottoposti a cura bismutica (Solmuth): ma essendo comparso dopo la II^{a} iniezione un sifiloderma psoriasiforme e dopo la III^{a} due grandi chiazze eritematiche in corrispondenza dei cavi poplitei e dei gomiti, insieme a forti dolori muscolari ed articolari ed a cefalea intensa (il che si ritenne espressione di bismuto-resistenza ed intolleranza) furono praticate nuovamente iniezioni di Neosalvarsan. Ma un notevole rialzo termico dopo la I^{a} una forte crisi nitritoide dopo la II^{a} obbligarono a sospendere anche l'uso di tale medicamento ed a ricorrere al calomelano (10 ctgr. per ogni iniezione). L'effetto nei due pazienti fu sorprendente: bastarono poche iniezioni per ottenere la completa scomparsa del sifiloderma e quel che è più importante i pazienti avvertirono un senso di benessere, da essi in modo particolare posto in rilievo, perchè contrastava con il precedente stato di depressione psichica e fisica prodottasi durante la cura arsenobenzolica e bismutica. Dopo

10 iniezioni di calomelano ed un breve periodo di riposo, si vollero provare le iniezioni di Myosalvarsan: ma già dopo la I^a ed ancor più dopo la II^a uno stato eritrodermico desquamativo, localizzato nelle regioni palmare e plantare indussero a ritornare al calomelano, che è tuttora dai pazienti usato con ottimi risultati.

E venendo alla lue III^a, in cui non rari furono i casi con L. R. e R. W. negativa o con L. R. negativa e R. W. +, debbo rilevare: 1) che nel I° gruppo, accanto a pazienti curatisi regolarmente per 4 anni e nei quali la lunga osservazione successiva permetteva di porre con una certa sicurezza la diagnosi di guarigione, ve ne erano numerosi altri in cui invece il criterio della terapia insufficiente, la recente nascita di un figlio con manifestazioni sifilitiche, una R. W. intensamente positiva alcuni mesi prima, lasciava logicamente pensare alla persistenza della malattia; 2) che d'altro canto il II° gruppo comprendeva vecchi sifilitici, i quali avevano praticata una cura scarsa ed irregolare e che tuttavia non avevano ancora presentato, pur dopo tanti anni, localizzazioni luetiche nervose, cardiovascolari o degli organi interni in genere: onde si può dire che le mie ricerche non portano a condividere l'opinione del Noguchi e di altri AA. che cioè gli esiti negativi delle due prove, cutanea e sierologica — con la contemporanea assenza di sintomi clinici — indichino guarigione, mentre la sola positività della R. W. prognosi infausta.

Se un valore prognostico invece vuol attribuirsi alla L. R. lo si trova nella corrispondenza, da me osservata, tra la maggior parte delle lesioni terziarie ed ereditarie gravi e resistenti, o ribelli alle cure specifiche, con reazioni sierologiche sempre positive e la notevole intensità nonchè lunga persistenza della L. R.: iper-reattività che sarebbe quindi indice di malignità dell'infezione luetica.

Piena di promesse, seppur ancora scarsamente sperimentata, è la vaccinoterapia nella lue, altro pregio del vaccino, che, grazie ai lavori di Hilgermann, Müller e Planner, Perutz e Rosner è venuto ad aggiungersi ai due già indicati per primo dal Noguchi: il diagnostico ed il prognostico.

Nè deve essa ritenersi superflua, dopo il trionfale ingresso del Neosalvarsan e successivamente del bismuto nella terapia della lue.

Chi invero segua con occhio vigile e sereno, il comportamento dell'infezione sifilitica in grandi masse di luetici, non può non rimanere colpito dal fatto che accanto a più frequenti casi di guarigione cliniche della lue — nei quali la cura specifica fu iniziata in periodo pre-sierologico — non sono rari quelli in cui, nonostante l'energico e precoce trattamento arsenobenzolico, il sifiloma non regredisce completamente o per lo meno rapidamente; o peggio ancora si ha la comparsa delle manifestazioni secondarie, dopo cioè che si è iniziata o terminata una successiva serie di iniezioni di Bi.; o infine che l'As. o il Bi., o entrambi, per un certo tempo ben sopportati finiscono per non esserlo più: arseno- e bismuto-resistenze od intolleranze, totali o parziali, temporanee o permanenti, precoci o tardive, più evidenti nel sesso femminile che nel maschile.

Purtroppo la ragione intima di così mutevole comportamento del virus sifilitico è a noi sconosciuta, non potendosi ricercarla — per lo meno in modo esclusivo, come già dissi per i miei casi — nel fattore terreno e nep-

pure nell'esistenza di vari ceppi di spirochete ad attività fondamentalmente diverse, perchè tale circostanza è ben lungi dall'essere ritenuta come dimostrata dalla maggior parte degli AA.

E del resto anche accettandola, potremmo con essa solo renderci ragione delle forme benigne e maligne (Mibelli), acute e non acute (Tommasi) di lue, ma non spiegarci il perchè il virus sifilitico si mostri talora nello stesso soggetto così variamente ed oserei dire bizzarramente sensibile all'azione di uno o più medicamenti antiluetici.

Dobbiamo pensare, come io ritengo più probabile, che la biologia della spirocheta non sia da noi completamente conosciuta, che esistano cioè dei cicli evolutivi della stessa a noi ignoti — cicli non obbligatori, ma favoriti nel loro succedersi da circostanze varie — a cui corrisponde una diversa sensibilità ai medicamenti antiluetici? Oppure che debba verificarsi un'assuefazione della spirocheta all'As. e al Bi o ad entrambi, se esclusivamente od eccessivamente usati dall'individuo che fu fonte di contagio, assuefazione che è causa della nessuna, o scarsa azione dei detti medicamenti nel nuovo malato, mentre al contrario un'azione rapida ed intensa ha il Hg. mai usato dal soggetto infettante?

Ma l'impossibilità di spiegarli non ci dispensa dal considerare con la più profonda attenzione i fatti sopra enunciati — data la non assurda ipotesi del loro accentuarsi in un prossimo o lontano avvenire — e non essendo possibile evitarli, cercare nei limiti del possibile i mezzi più adatti per combatterli: io credo che tra essi possa con tutta probabilità annoverarsi la vaccinoterapia, il cui uso, come si disse, è scevro di qualsiasi pericolo e merita anche per ciò di essere largamente sperimentata.

Sono portato a tale affermazione dai risultati riferiti da già citati AA., nonchè da quelli da me ottenuti con la Luotest-terapia in due casi: particolarmente importante il II°, in cui fu più evidente l'arseno- e bismuto-resistenza ed intolleranza, totale o parziale, la perfetta tollerabilità ed efficacia — sebbene non risolutiva — del Hg.; l'azione benefica delle iniezioni di di vaccino.

Circa il meccanismo d'azione della vaccinoterapia nella sifilide ammettono gli AA. che essa, risvegliando i sopiti e quindi insufficienti poteri di difesa dell'organismo — come dimostrerebbe il trasformarsi delle reazioni sierologiche da negative a positive dopo poche iniezioni di Luetina organica — rinforzi o renda possibile il benefico influsso della chemioterapia.

La trasformazione della R. W. e della M. T. R. da debolmente ad intensamente positive, nel mio caso di lue II^a con manifestazioni tardive, dopo la cura mista — Luotest e Hg. — e la contemporanea rapida scomparsa dell'irite luetica, sembrerebbe favorevole al predetto modo di vedere; ma non così il II° (cheratite parenchimatosa bilaterale) in cui le reazioni sierologiche erano intensamente positive da 2 anni e tali rimasero dopo la terapia vaccinica ed arsenicale, onde non può certo parlarsi in esso di primitiva scarsezza di anticorpi e di successivo netto aumento dei medesimi (Hilgermann, Rosner).

Come spiegare questo fatto, apparentemente paradossale, io non saprei: numerose ipotesi si potrebbero affacciare sulla scorta di precedenti osserva-

zioni, ma nessuna regge o meglio ancora si presenta fondata onde mi limito alla constatazione di fatto.

Ma comunque si voglia interpretare il benefico influsso della vaccinoterapia nella Lue — questione che da più ampie ricerche potrà essere meglio chiarita — e senza abbandonarsi ai già deprecati ottimismi, noi dobbiamo tuttavia rilevare l'utilità di aggiungere ai mezzi comunemente usati per combattere l'infezione sifilitica, un altro non capace però di sostituire i primi, ma di completarli in quanto ne favorisce l'azione, specie nei casi di lue maligna, per manifestazioni cliniche e meglio ancora per resistenza agli altri medicamenti antiluetici.

Roma, giugno 1932-X.

RIASSUNTO.

L'A. dopo aver ampiamente recensiti i lavori pubblicati sulla cutireazione nella sifilide, discute il valore diagnostico, prognostico e terapeutico del Luotest di Brandt e Müller richiamando particolarmente l'attenzione sul constatato benefico influsso della vaccinoterapia nei casi di lue maligna e sulla necessità ed utilità di più ampie ricerche a tale riguardo.

BIBLIOGRAFIA.

Souza e Pereira. Berl. Klin. Woch., n. 44, 1905.
Neisser. Disk. Berl. med. Ges., 4 marzo 1908; Berl. Klin. Wschr., 897, 1908.
Oppenheim. Wien. Klin. Woch., 679, 1908.
Tedeschi. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 59, 1908.
Zieler. Berl. Klin. Woch., 897, 1908
Meirowsky. Archiv. f. Derm. u. Syph., Bd. XCIV, pag. 355, 1909.
Schereschewsky. Deut. Med. Woch., pag. 385, 1909.
Jadassohn. Korresp. Bl. Schweiz. Aertze, S. 154, 1909.
Ciuffo. G. I. d. M. V. e d. P., pag. 170, 1909.
Nicolas, Favre e Gautier. Compt. R. des Séances de la Soc. de Biol., 12-II-1910.
Nicolas, Favre e Charlet. Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris, 440, 1910.
Bertin e Le Bryant. Compt. R. des Séances de la Soc. de Biol., 1910, n. 68, p. 579.
Bruck. *Cutireaktionen*. Beiträge zur Path. u. Therap. der Syphilis, 1911.
Loeper, Desbouis e Duroeux. Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1911.
Mühlens. Klin. Jahrbuch., Bd. XXIII, pag. 339, 1911.
Hoffmann. Zeitschr. f. Hyg., Bd. LXVIII, 1911.
Loeper. Wiener Klin. Woch., n. 14, 1911.
Fontana. Gazz. degli Osp. e delle Cliniche, n. 119, 1911.
Schoemberg e Burchill. New York med. Journ., pag. 784, 1911.
Noguchi. J. exper. Med., 557, 1911
Noguchi. Münch. Med. Woch., pag. 2372, 1911.
Noguchi. Journ. Americ. med. Assoc., 1163, 1912.
Wolfsohn. Journ. Amer. of Derm. a. Genito-Urinary Dis., Bd 12 n. 10 .
Cohen. Arch. of Ophtalmology, 1912; ref. in Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. CXV, Heft 1, pag. 125.
Noguchi. Journ. Amer. med. Assoc., 1236, 1912.
Orleman Robinson. Journ. cut. Dis. includ. Syph., 30, 410, 1912.
Fox Howard. Journ. of. cut. Dis. includ. Syph., pag. 465, 1912.
Pollitzer. Disk 36 I. Verslg. amerik. Demat St. Louis, 1912; cit. da Klausner, Arch. f. Dermat., 120, 444, 1914.
Fontana A. Dermat. Woch., 54, 109, 1912.
Bellantoni. Gazz. degli Osp. e delle Cliniche, pag. 564, 1912.

WINFELD. The Journ. of cut. diseases, august 1912.
NOBL u. FLUSS. Wiener Klin. Woch., pag. 475, 1912.
KÄMMERER. Münch. med. Woch., pag. 1534, 1912.
ZIEGEL. New York Acad. of Med., 1911; Medic. Record, 1912, 290; ref. in Arch. f. D. u. S., Bd. 115, pag. 124.
GRADWOHL. Medical Record, 81, 973, 1912.
BRUCK. Ref. Dermat. Wschr., 58, 20, 1912.
KALISKI. New York med. Journ., 1913; ref. in Derm. Woch., pag. 1425, 1913.
MC DONAGH. Disk. Brit. J. Dermat., 25, 421, 1913.
H. BOAS e DITLEVSEN. Arch. f. Dermat., CXVI Bd., pag. 852, 1913.
TZANK e ALCOOK. Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et de Syph., pag. 502, 1913.
NAKANO. Arch. f. Derm. u. Syph., pag. 281, 1913.
BROWN. Amer. J. Dis. Child., 6, 171, 1913.
FISCHER u. KLAUSNER. Wien. Klin. Woch., 1913, n. 2.
KLAUSNER. Ibid., 1913, n. 24.
GAVINI. Riforma Medica, 1913.
FAGINOLI e FISICHELLA. Berl. Klin. Woch., pag. 1811, 1913; pag. 449, 1914.
CEDERKREUTZ. Finska Läkaresällskapets Handlinger, pag. 407, 1913.
GEBER. Gyogyászat, 1913; ref. in Arch. f. Derm. u. Syph., 1914, Bd. CXVII.
MATHIEU, WEIL, GIROUX. Bull. Méd., 1913, n. 81.
FOSTER G. B. Amer. J. med. Sc., pag. 645, 1913.
NOGUCHI. Presse Médicale, 21, 757, 1913.
KLAUSNER E. Wien. Klin. Wschr., 26, 973, 1913.
BENEDEK. Münch. med. Wochensch., 1913, n. 37, e Orv. Hetilap., 1913, n. 46.
LÖWENSTEIN. Med. Klinik, n. 11, 1913.
MARIE A. e B. ALCOOK. Soc. Méd. Hôp. Paris, 579, 1913.
MÜLLER u. STEIN. Wiener Klin. Wochenschr., 1913, pag. 408, 825; Wien. Med. Woch., n. 38, 40, 1913; Berl. Klin. Wschr., 50, 2184, 1913.
RAVENNA F., COLOMBA G. L. Società Medica di Parma, seduta 3 luglio 1913.
MÜLLER u. STEIN. Verslg. dtsch. Naturforsch. Wien, 1913; ref. Arch. f. Dermat., 119, 424, 1914.
BAERMANN u. HEINEMANN. Münch. mediz. Woch., pag. 1537, 1913.
SIMPSON. J. Dis. Includ. Syph., 31, 694, 1913.
SEQUEIRA a. FILDES. Royal Soc. of medicine, Derm. Sec., seduta 20-XI-1913.
MC DONAGH. Discussione.
JOLTRAIN. Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et de Syph., pag. 507, 1913.
PAUTRIER. Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et de Syph., pag. 522, 1913.
DESNEUX. J. de Bruxelles, 18, 105, 1913, e n. 1, 1914.
LAGANE e ALCOOK. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, pag. 797, 1913.
SCHMITTER. Jorun. of cut. Dis. incl. Syph., pag. 549, 1913.
RYTINA. Arch. f. Derm. u. Syph., pag. 146, Bd. 117.
PERKEL D. Dermatologia (Russische Monatsschrift), Bd. 3, n. 5, 1914.
BLECHMANN e DÉLORT. Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris, avril 1914.
FLEISCHMANN R. Hamburg Med. Uberseehft, n. 8, 1914.
VEDDER a. BORDEN. Journal A. M. A., 63, 1750, nov. 1914.
MC NEIL. Journal A. M. A., 1914, pag. 529.
PUSEY a. STILLIANS. J. Cutan. Dis., 32, 560, 1914.
BOAS u. STÜRUP. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 120, S. 730, 1914.
SEQUEIRA. The Urologie and cutaneous Review, 1914.
KEPPLER u. E. HERZBERG. D. Zschr. f. Chir., august 1914.
MORQUIO L. Arch. Latino-Americanos de Pediatria, 1914.
JEANSELME. Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et de Syph., pag. 27, 1914.
CURTI. Riforma Medica, pag. 1264, 1914.
TESCOLA. Società Med. Chir. di Bologna, seduta 15 gennaio 1914.
MUCH. Med. Klin., 10, 811, 1914.
CLAUSZ. Münch. Med. Woch., n. 37, 1914.
GROSGLIK. Dermat. Wschr., 927, 960, 1914.
GORDON. Arch. Pediatr., March. 1914, p. 186.

GRULEE. Amer. J. med. Sc., p. 688, 1914.
MASCEL, DERSCA u. FRIEDMANN. Münch med. Wschr., 1271, 1914.
BOURNIER. Bull. de la Soc. Franç de Derm. et de Syph., n. 1, 1914.
ROEDNER. Derm. Wschr., 1031, 1914.
KILGORE. J. A. M. A., 62, 1236, 1914.
MATTIROLO e BOTTESELLE. Pathologica. 1914, pag. 383.
BLECHMANN, DELORT, TULASNE. Bull. de la Soc. de Pédiatr. de Paris, 1914.
CANNATA. Pediatria, pag. 481, 1914
NOGUCHI. New York M. J., 100, 349, 1914
KLAUSNER. Münch. Med. Wschr., n. 2, 1914.
KLAUSNER. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 120, 1914.
GRÖN. M. Revue, 1914, n. 1, Norwegen.
ARISTOWA. Russische Monatsschrift f. Dermat., 1914, n. 23.
TROSSARELLO. Gazz. Osp., pag. 457, 1914.
VILLART e PIRRET. C. R. Soc. Biol., 409. 1914.
GATTI. La Pediatria, 1915
NONNE. Berlin. S. Karger, 1915.
KAFKA. Artzl. Ver. Hamburg. Deutsch med. Wschr., S. 260, 1914; Psychiatr. neur. Wschr., 15, 391, 1913, 914; Dermat. Woch., S. 1099 ,1915; B. Klin. Woch., 52, S. 15, 1915; ref. Derm. Woch., Bd. 62, S. 81.
FUÀ R. *Sulla diagnosi precoce della sifilide ereditaria nel lattante, con speciale riguardo ai dati forniti dalla R. W. e dalla cutireazione di Noguchi.* Stabilimento tipografico del Commercio, Ancona, 915.
DUBOIS. Dermat. Woch., 60, S. 58, 1915.
BELLOMONTE. La Pediatria, 1915.
SHERRICK. J. A. M. A., 65, 404, 1915.
HANES. Amer. J. Med. Sc., pag. 703, 1915.
COMBY. Arch. de méd. d. enf,. 18, 602, 1915.
SCHIPPER. Ztschr. f. Kinderh., 12, 239, 1915.
BLACK J. H. Texas State J. M., pag. 255, 1915.
PERKE . Arch. f. Derm., 121, S. 7, 1916.
GORDON M. B. Arch. of Pediatr., pag. 186, 1916.
DEFINE. G. I. M. V. P., pag. 353, 1916
DE BUYS a. LANGFORD. Ann. J. Dis Child., 12, 387, 1916.
KOLMER MATUNAMI and BROADWELL. J. A. M. A., 67, 718, 1916; Immunol., 429, 1916.
LYONS. Southern M. I., 9, 847, 1916.
BRUHNS C. Med Klin., 281, 1916
FLETCHER W. Lancet, 2, 710, 1916.
STANZIALE Riforma medica, pag. 46, 1917.
COLE a. PARYZEK. J. A. M. A., 68, 1089, 1917.
FULTON a. CUMMINGS. Amer. Journ. Syph., juli 1917
STOKES. J. A. M. A., 68, 1902, 1917.
SJÖQUIST-RHODIN. Dermat. Wschr., 927, 1917.
FRÜHWALD. Ibid., 64, 249, 1917.
BORBERG. Bibliotek f. Laeger, maggio 1917.
KISSMEYER A. Ibid., maggio 1917.
STILLIAMS. Interstate M. J., 24, 589, 1917.
KÖNIG. Arch. f. Psychiatr., 5, 91, 1917.
DE NAPOLI. Il Policlinico, Sez. Medica, pag. 193 1918
BOAS H. Bibliotek f. Laeger., maggio 1917.
NEIL. Dermat. Wschr., 785, 1918.
MEYERS. Arch. of Pediatr., 37, 223, 1920.
DARGALLO R. Rivista Española de med. y cirurgia, gennaio 1920.
HILGERMANN und W. KRANTZ. Münch. Med. Wschr., pag. 605, 1921.
WARD, HEBERT C. Amer. Journ. of Syph., n. 3, pag. 482, 1921.
LAUTERSTEIN e PLANNER. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 67, pag. 48, 1921.
MÜLLER u. PLAMMER. Wien. Derm. Ges. Sitz., 23-VI-1921; Münch. med. Wschr., 68, 1393, 1921; Med. Klinik, Ig. 17, 1921.

STRICKLER. Arch. of Dermat. a. Syphil., vol. IV, pag. 177, 1921.
FLEISCHMANN R. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk, Bd. 68-69, 386, 1921.
MUCH u. HANS SCHMIDT. Deutsch. med. Wschr., 552, 1921.
KOLMER and GREENBAUM. Journ. of the Americ. Med. Assoc., pag. 2063, 1922.
ALDERSON. Arch. of Dermat. and Syphil., vol. V, pag. 610, 1922.
BUSACCA. Wien. Klin. Wschr., n. 23, S. 523, 1922.
NEST. J. Michigan State med. Soc., 21, 123, 1922.
NOGUER MORÉ. Rev. Españ. Urol., 57, 1922.
HERB F. Urol. a. Cut. Review, 27, 153, 1923.
PERUTZ. Med. Klin., 19, 385, 1923.
DE VILLA e RONCHI. La Pediatria, vol. 31, fasc. 17, 1923.
GASTINEL P. e A. BOUTELIER. Bull. Méd., n. 31, pag. 897. 1923.
DUJARDIN. Le Scalpel, n. 47, pag. 1352, 1923.
DUJARDIN B. e CH. DUPREZ. Ann. de Méd., pag. 661, 1923.
DUJARDIN e DECAMPS. Ann. et Bull. de la Soc. Roy. des Sc. Méd. et Natur. de Bruxelles, S. 100, 1924.
GUTMANN A. u. A. KROPATSCH. Wien. Klin. Wochenschr., S. 138, 1924.
BUSSON B. Ibid., S. 333, 1924.
HERB F. Illinois med. Journ., pag. 53, 1924.
JUSTUS J. Wien. Med. Wochenschr., S 2779, 2795, 1924.
HUSTIN. Scalpel, pag. 1158, 1924.
DUJARDIN e DECAMPS. Arch. Internat. de méd. exp., pag. 539, 1925.
PLANNER. Dermatol. Woch., Bd. 80, S. 330, 1925.
SKALWIET W. Münch. med. Wochenschr., S. 762, 1925.
SMITH u. GILL. Amer. Journ. of Syph., S 292, 1925.
DOERR. Dermatologie und Venereologie, XIV Kongr. Dtsch. Dermatol. Ges. Dresden Stz., 13-16 nov. 1925.
BERGEL. Berlin Derm. Gesl. Sitz., 9-III-1926.
RABITSCH W. Zeitschr. f. Augenheilk, S. 206, 1926.
PLANNER. Wien. Klin. Woch., S. 1, 20, 1926.
O' MALLEY C. KEVIN. Urol. a. Cut. Review, S. 311, 1926.
DUJARDIN. Acta dermato-venereol., pag. 293, 1926.
HOELTZER. Journ. de microbiol., pag. 35, 1926.
LEHNER u. RAJKA. Börgyogyaszati urol. és venerol. szemle, 193, 1926.
PATTON, STAIGE D., BLACKFORD and DUDLEY C. SMITH. Med. Journ. a. Record, n. 1, 1926.
HILGERMANN. Münch. Med. Woch., 1926, pag. 979.
STILAENKOV. Venereologija i dermatologija, S. 882, 1926.
REITER H. Berl. mikrob. Gesellsch., 15-II-1926, e Derm. Woch., 1926.
WOLF M. Wien. Med. Woch., S. 199, 1927.
LEHNER E. und E. RAIKA. Dermatol. Woch., Bd. 84, S. 502, 1927, e Derm. Zeitschr., Bd. 50, S. 1113, 1927.
PISCHEL, DOHRMANN K. Arch. of Ophth., n. 3, pag. 249, 1927.
POCKELS W. Mschr. Kindernheilk, 36, 101, 1927.
WICHMANN P. Dermat. Wschr., 697, 1927.
SÀINZ DE AJA a F. GÁMEZÓ. Rev. Española de urol. y dermatol., pag. 362, 1927.
GOUGEROOT H. e E. PEYRE. Monde Médical, 969, 1927.
J. CAESAR. Casopis lékaree ceskych., n. 34-35, 1927.
J. CAESAR. Ibid., 1928, II, pag. 1584-87, 1618, 1621.
GOUGEROT. The American Journal of Syphilis, Bd. 12, n. 4, 1928; ref. Dermat. Woch., 1929, 89, 1318.
RAJKA und RADNAI. Wien. Klin. Woch., S. 52, 1929.
ARTOM. G. I. di D. e S., pag. 500, 1928.
BIZZOZERO e BERNUCCI. Ann. de Dermatol. et de Syphil., pag. 553, 1928; G. I. D. V., pag. 510, 1928.
LEHNER und RAJKA. Börgyog., 217, 1928.
LAZAROVITS. Gyògyàszat, pag. 514 e 540, 1928.
GOMEZ MARTINEZ, PELAYO, ONTAÑON CARASA. Actas dermo-sifilogr., pag. 127, 1928.
LESTER HOLLANDER. Archives of Dermat. and Syph., vol. XVII, pag. 797, 1928.

Rosica. Atti Congr. Soc. It. Oftalm., 1928, Roma, 3-5 nov. 1927.
Streicher. Dtsch. Z. Nervenheilk, 104, 1928.
Rosner. Dermat. Wschr., 86, 727, 1928
Brandt. Seuchenbekämpfung. At. Proph. u. exp. Ther., Jahrgang VI, Heft 3, 1929.
Joseph A. Berliner Dermat. Gesellschaft, 12-III-1929.
Cacioppo. Ann. Clin. Med. e Med. Sper., pag. 194, 1929.
Cartia B. Giorn. It. di Dermat. e Sif., pag. 430, 1929.
A. Fiorentini. Policlinico, Sez. Pratica, pag. 731, 1929.
Crzybowski Marjan. Przegl. dermat., pag. 46, 1929.
Ciarrocchi L. Giornale It. di D. e S., pag. 1968, 1929. (Bibliografia).
Konrad. Wiener Dermatolog. Gesellsch. Sitz., 12-XII-1929.
Dujardin B. Arch. Dermato-syphiligr. Hôp. St. Louis, pag. 439, 1929.
H. Planner. *Handbuch der Haut. u. Geschelechtskrankeiten.* Berlin, Julius Springer, Bd. XV, 2, S. 468, 1929.
Planner H. Wien. Klin. Woch., S. 1153, 1929; ref. Dermatol. Woch., Bd. 90, pag. 629, 1930.
Grzylowsky M. Acta dermato-vener., 11, pag. 55, 1930.
Stein. Urologie Rev., pag. 65, 1930.
Schütze W. Dermatol. Woch., pag. 485, 1930.
Brandt und Konrad. Wien. Dermat Gesellsch. stz., 23-I-1930; 34, pag. 29.
Müller R. Wiener Dermatol. Gesellsch. Stz., 8, 1930; Zentralblatt, Bd. 35, S. 342.
Sézary e M. Coumetou. Ann. de Dermatol e Syphilis, 1138, 1930.
Mibelli. *Aspetti della sifilide.* XXVI Riun. della Soc. It. di Derm. e Sifil., Roma, 1930.
Truffi M. VIII Congr. Intern. Copenaghen, 5-9 agosto 1930.
Kolmer Tuft und Rule. Amer. J. Syph., 14, pag. 241, 45, 1930.
Sulyàk St. Ungarische Dermat. Gesellsch. Budapest sitz., 14-XI-1930.
Pòvoa H. Ann. Brasil. Dermat., pag. 46, 1930.
Fellner M. Dermat. Z., pag. 41. 1930
Besta L. Il Dermosifilografo, pag. 585, 1930.
Jeanselme. *Traité de la Syphilis*, tome II, 1931, Paris.
Planner. Urologie rev., 35, pag. 150-154, 1931.
Kindler Th. Dermatol. Wochenschr., Bd. 92, S 538.
Verrotti G. Rinascenza medica, pag. 57, 1931.
Urbach. Dermat. Woch., pag. 222, 1931.
Urbach. Ibid., pag. 366, 1931.
Kerb. Ibid., pag. 591, 1931.
Gandy T. Arch. of Derm. a. Syphil., 1931, pag. 937.
Fosseler. Arch. f. Derm. u. Syph., vol. 163, 1931.

III.

Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Roma
diretta dal prof. P. L. Bosellini.

Dermatite eczematiforme da Cynara scolimus (carciofo)

Contributo allo studio dell'allergia cutanea.

Dott. Giacomo Santori, assistente.

Tra le svariatissime sostanze capaci di dar luogo a manifestazioni di ipersensibilità cutanea, quelle di origine vegetale occupano senza dubbio un posto molto importante, e ciò sia per il loro grande numero (Brocq, nel suo trattato di dermatologia, ricorda a questo proposito circa 80 specie o famiglie vegetali diverse) e sia per la loro notevole diffusione, per la quale ogni persona ha occasione più o meno frequentemente di venire in contatto con qualcuna di esse.

Ma, mentre l'ipersensibilità verso determinate piante è stata osservata in un numero relativamente grande di individui ed è stata oggetto perciò di numerose ed accurate ricerche sperimentali (confronta fra gli altri gli studi sulle dermatosi da Primula obconica e sinensis e da Rhus toxidodendron), mancano invece o sono assai scarse le osservazioni riguardanti altre specie vegetali, anch'esse imputabili, sebbene più raramente, dell'insorgenza di reazioni cutanee di ipersensibilità. E poichè nella letteratura non ho trovato alcun lavoro sull'ipersensibilità da Cynara scolimus (Carciofo), specie vegetale pure tanto diffusa e di uso così comune come commestibile, ho creduto interessante riferire i risultati delle ricerche da me compiute in un caso di dermatite eczematiforme insorta in seguito a contatti ripetuti e prolungati con tale pianta, e contribuire così allo studio, divenuto oggi tanto importante, dell'allergia cutanea.

Se noi manteniamo ancora ferma la separazione tra allergia propriamente detta ed idiosincrasia, le reazioni cutanee dovute ad una ipersensibilità verso agenti esterni e che ci si presentano clinicamente col tipo della dermatite eczematiforme, sono da considerare il più delle volte come una espressione di idiosincrasia e non dovrebbero perciò essere comprese tra i fenomeni allergici.

È noto che i criteri principali sui quali poggia la separazione suddetta possono essere ridotti fondamentalmente ai seguenti due:

1) L'ipersensibilità allergica (il cui esempio più tipico è rappresentato dall'anafilassi sperimentale nell'animale e dalla malattia da siero nell'uomo) è una proprietà acquisita, che può essere provocata in tutti o nella maggior parte degli individui normali di una data specie animale; l'idiosincrasia invece è una proprietà spesso ereditaria o per lo meno basata su particolari ca-

ratteri costituzionali e si presenta perciò solo in alcuni individui che costituiscono l'eccezione di fronte alla grande massa dei soggetti normali.

2) L'ipersensibilità allergica è sempre dovuta ad una reazione antigene-anticorpo, è provocata cioè soltanto da sostanze che posseggono proprietà antigeniche; altrettanto non può dirsi per l'idiosincrasia, che può essere dovuta all'azione di sostanze svariatissime, delle quali molte mancanti certamente di carattere antigenico (sostanze a struttura chimica semplice e ben nota, come prodotti chimici, medicamenti, ecc.).

Da queste diversità principali tra allergia propriamente detta ed idiosincrasia scaturiscono altri caratteri differenziali più o meno importanti, come la mancanza di un periodo di incubazione, giudicato necessario per il costituirsi di una ipersensibilità allergica, osservata talora in qualche caso di idiosincrasia; gli insuccessi nei tentativi di trasporto passivo della sensibilità od in quelli di desensibilizzazione, frequenti pure ad osservarsi nell'idiosincrasia, ed altri caratteri secondari dei quali non è qui il luogo per una esauriente discussione.

Tuttavia, nonostante la netta separazione che in base a tali criteri sembrerebbe doversi ammettere tra la classica anafilassi da un lato e l'idiosincrasia dall'altro, in pratica si osservano numerosi stati di ipersensibilità che per gradi insensibili collegano tra di loro le due forme estreme più tipiche, e numerosi fatti clinici e sperimentali dimostrano quanti legami e quante analogie avvicinino tra di loro dei fenomeni a prima vista completamente diversi.

Intanto lo studio accurato di numerosi casi di idiosincrasia ha mostrato che non sempre è rilevabile il carattere individuale di tale forma di ipersensibilità: vi sono degli agenti sensibilizzanti di fronte ai quali molti, talora anche la grande maggioranza degli individui considerati normali reagiscono: notissimi sono a questo proposito i risultati ottenuti da Bloch, che è riuscito a produrre nel 100 % degli individui sani una ipersensibilità alla primina, sostanza non antigenica, estratta dalla primula e causa dell'idiosincrasia verso questa pianta.

Inversamente la tipica siero-anafilassi non è producibile senz'altro in tutti gli individui, ma se ne trova sempre una percentuale maggiore o minore che reagisce poco o non reagisce affatto alla reiniezione, il che significa che anche nell'anafilassi il fattore individuale ha una certa importanza.

Anche le differenze desunte dalla natura degli agenti sensibilizzanti non sono assolute: da un lato, perchè quadri di ipersensibilità del tutto simili a quelli prodotti dagli antigeni veri si osservano in clinica in seguito all'azione di sostanze che si ritengono prive di potere antigenico (asma, urticaria da medicamenti); dall'altro perchè non può escludersi l'ipotesi di Wolff-Eisner, secondo la quale tali sostanze, combinandosi con le proteine dell'organismo ed alterandole, verrebbero a costituire dei complessi con carattere di antigene, capaci quindi di produrre uno stato allergico.

Infine dobbiamo ricordare che negli ultimi tempi sempre più numerosi sono stati i risultati positivi nelle esperienze di trasporto passivo della sensibilità con il metodo di Prausnitz-Kustner verso sostanze non proteiche e medicamenti vari (mercurio, jodoformio, primula, ursolo, arsenobenzolo, tre-

mentina, ecc.), e sono registrati molti casi di idiosincrasia verso tali sostanze nei quali si è potuta ottenere la desensibilizzazione specifica. Per tutte queste ragioni parecchi autori oggi fanno rientrare nell'allergia molte forme di ipersensibilità che pure presentano alcuni caratteri più o meno fedelmente corrispondenti a quelli dell'idiosincrasia. Così l'asma bronchiale è considerata da Frugoni e dalla sua scuola come una malattia anafilattica, mentre il termine di idiosincrasia viene mantenuto soltanto per indicare quelle forme morbose, congenite od acquisite, nelle quali l'ipersensibilità si manifesta verso sostanze non proteiche, non è trasportabile passivamente ed è incapace di condurre alla formazione di anticorpi dimostrabili; sia l'anafilassi che l'idiosincrasia rientrerebbero però nelle sindromi allergiche.

Anche per Doerr il concetto di allergia è molto ampio, sì da comprendere, accanto alla tipica anafilassi verso le albumine eterogenee, anche le varie forme di ipersensibilità dimostrabili con le reazioni alla tubercolina, luetina, tricofitina, malleina, ecc., ed infine l'idiosincrasia congenita od acquisita, sia verso sostanze antigeniche che non antigeniche. A me sembra che la logicità di una concezione unitaria dei vari fenomeni allergici venga ben lumeggiata dal raffronto che possiamo fare tra infezione ed allergia. Come infatti nello studio delle malattie infettive ci troviamo di fronte ora a germi capaci di esplicare la loro attività patogena in qualsiasi individuo col quale vengano a contatto, ora invece a germi che per svilupparsi hanno bisogno di una particolare disposizione, congenita od acquisita, dell'organismo che li ospita, così nel campo dell'allergia vediamo che alcuni allergeni producono uno stato di ipersensibilità in tutti o quasi tutti i soggetti, indipendentemente dalle loro condizioni costituzionali, altri al contrario agiscono solo in alcuni individui, che per cause ereditarie o per modificazioni sopravvenute nel corso della vita presentano un terreno organico specialmente disposto a risentirne l'azione. Sia in un caso che nell'altro è questione di grado, di quantità, ma il fondo del fenomeno morboso resta sempre lo stesso. Di più: come nelle infezioni si osservano abitualmente alcuni sintomi generali, tali da far sospettare l'origine infettiva di una malattia anche in mancanza di una dimostrazione sicura del suo agente eziologico, così le varie forme di allergia presentano alcuni caratteri comuni tra di loro, che il più delle volte scaturiscono già dall'osservazione clinica e fanno porre la diagnosi prima o senza che la successiva indagine sperimentale sia in grado di dimostrare la presenza dell'allergene.

Infine sia nelle malattie infettive che in quelle allergiche ha grande importanza la localizzazione prevalente dell'agente morbigeno: il bacillo di Koch può dare — per non citare che qualche esempio — tanto un lupus volgare, che una bronco-polmonite caseosa od una enterocolite ulcerosa, a seconda che colpisca la cute, l'apparato respiratorio o quello gastrointestinale; analogamente uno stesso allergene potrà determinare sia un'urticaria che un'asma bronchiale od una sindrome d'anafilassi alimentare.

In dermatologia, come forse in nessun'altra branca della medicina, abbiamo la possibilità di osservare e seguire lo svolgimento delle più svariate forme di allergia. Attenendosi infatti al significato che Doerr, come abbiamo visto, attribuisce a tale espressione, le principali reazioni allergiche della

cute sono in primo luogo quelle che si osservano nella malattia da siero e che corrispondono alla tipica sieroanafilassi da albumine eterogenee; in secondo luogo quelle che insorgono spontaneamente o vengono provocate a scopo diagnostico o curativo in pazienti affetti da svariate infezioni cutanee o generali (tricofizie profonde, sifilide, tubercolosi, ecc.), e nelle quali l'allergene è rappresentato da sostanze derivanti dagli stessi agenti morbigeni; infine le numerose reazioni cutanee che si osservano in alcuni individui per l'azione di sostanze svariatissime — sia proteiche che non proteiche — e che si manifestano per lo più sotto forma di eritemi, di urticaria o di eczemi, ma che possono presentare anche un aspetto morfologico del tutto diverso, e variabile da casa a caso.

Particolarmente interessanti per il dermatologo sono le reazioni allergiche cutanee riunite in questo terzo gruppo, e ciò sia per la frequenza con la quale esse si osservano in clinica e sia per le difficoltà che si incontrano nel volere classificare le diverse manifestazioni di ipersensibilità, paragonandole agli schemi teorici e tenendo conto dei risultati sperimentali.

Anche fermandosi a considerare soltanto quelle dermatosi che vanno comunemente sotto il nome di eczemi, ci troviamo di fronte nei singoli casi a meccanismi patogenetici ed a manifestazioni cliniche più o meno diverse tra di loro.

Secondo Rost dal gruppo delle dermatiti eczematiformi e degli eczemi propriamente detti bisogna tener ben distinte a questo riguardo quelle forme che egli designa col nome di eczematoide essudativo, rispettivamente precoce e tardivo, a seconda che colpiscano il bambino nei primi anni di vita o l'adulto, e che corrispondono al così detto asma-eczema degli internisti, dati i frequenti rapporti che presentano con l'asma bronchiale. Mentre infatti nell'eczema e nelle dermatiti eczematiformi l'allergene penetrerebbe nell'organismo per lo più attraverso la cute e l'ipersensibilità che ne consegue sarebbe primitivamente epiteliale, nell'eczematoide essudativo la via d'ingresso dell'allergene sarebbe generalmente quella dei bronchi o del canale gastroenterico e la sede primitiva dell'ipersensibilità vascolare. Inoltre nei pazienti con eczematoide essudativo si osservano, secondo Rost, con grande frequenza delle « stigmate » generali di allergia, che mancano invece o sono molto più scarse in quelli con eczemi o con dermatiti.

Ma delle singole alterazioni interne, costituenti nel loro insieme il terreno allergico individuale, e dei loro rapporti con le modificazioni patologiche della cute tratterò in seguito, dopo avere esposto i risultati delle ricerche compiute nel mio caso, che passo ora a descrivere senz'altro.

D. R. Gennaro, di anni 41, erbivendolo. Il padre del paziente soffre di dolori reumatici; del resto nulla di notevole nel gentilizio. Il paziente afferma di non aver sofferto malattie degne di nota, se si eccettui un attacco di sciatica al lato destro nel 1925, ed un altro, pure a destra, nel 1930. Va soggetto a qualche disturbo gastrico, come senso di pesantezza dopo i pasti; è discreto bevitore.

Nella stagione invernale 1929, all'inizio della lavorazione dei carciofi, a cui da anni si dedicava in modo particolare, il paziente osservò per la prima volta la comparsa di una eruzione cutanea localizzata prevalentemente al volto e rappresentata, a quanto il p. riferisce, da forte tumefazione, arrossamento ed essudazione siero-purulenta. Tale eruzione, regredita prontamente non appena il paziente si allontanò dal suo lavoro abituale,

ricomparve poi con la ripresa del lavoro stesso. La dermatosi, accompagnata da un senso subbiettivo di bruciore, durò complessivamente per circa un mese e mezzo, per poi scomparire del tutto. Nel 1930, pure durante la lavorazione dei carciofi, si ripeterono gli stessi fenomeni morbosi. Visitato da un sanitario, gli venne riscontrato un aumento dell'acido urico nell'urina e prescritta una cura di uroclasio e poi una cura di peptone, associata ad una dieta antiuricemica. Ma anche nel 1931, alla fine del mese di gennaio, avendo il p. tentato di riprendere il suo commercio con i carciofi, la dermatosi è riapparsa con carattere fortemente essudativo ed accompagnandosi talora anche con febbre. Nonostante che il paziente sia rimasto in casa, la dermatosi è persistita benchè attenuata fino al mese di marzo, epoca in cui il paziente si presenta alla visita nella nostra clinica.

All'*E. O.* si nota un individuo in buone condizioni generali di nutrizione. Non si osservano alterazioni degne di nota a carico degli organi interni, tranne un modico ingrossamento del fegato, che deborda circa due dita dall'arcata costale ed è indolente alla palpazione.

Sulla cute del viso e del collo si osserva una eruzione costituita da chiazze eritematiche confluenti, a limiti sfumati, non figurate, sulle quali si notano numerosi rilievi papuloidi e papulo-vescicolari, ed una scarsa desquamazione. Le vescicole sono per lo più minutissime, di tipo eczematoso; alcune però appaiono più grosse e resistenti. Sul dorso delle mani e sugli avambracci si nota una eruzione cutanea analoga, ma che dimostra anche qua e là la presenza di croste verdastre o nerastre; anche la cute dello scroto e dell'asta è alquanto arrossata. Il paziente presenta inoltre una fistola perianale; avverte soltanto modico prurito in corrispondenza della cute malata, non accusa altri disturbi.

È interessante notare che, a quanto il paziente riferisce, altri due erbivendoli da lui conosciuti e che da anni si dedicavano alla lavorazione dei carciofi, hanno dovuto rinunciare a tale attività perchè colpiti dagli stessi fenomeni morbosi accusati dal paziente. Anche in questi altri soggetti, che non ho potuto esaminare personalmente, non vi sarebbero alterazioni o disturbi degni di nota all'infuori di quelli riferibili all'apparato cutaneo.

Già dalla storia narrata dal paziente e dall'esame obbiettivo in esso praticato, scaturiva chiara la diagnosi di dermatite eczematiforme da ipersensibilità verso il carciofo.

Si trattava ora di svolgere tutta una serie di indagini cliniche e di laboratorio per cercare di stabilire:

a) quale fosse la sostanza contenuta nel carciofo che causava nel paziente i fatti morbosi descritti, e se ad essa soltanto fosse da riferire l'ipersensibilità cutanea o se anche altre sostanze producessero nel paziente analoghi effetti;

b) a qual tipo di ipersensibilità fosse da ascrivere la dermatosi osservata, e quale meccanismo ne fosse presumibilmente alla base;

c) quali deviazioni dalla norma presentasse l'organismo del paziente, e quale rapporto si potesse stabilire tra le alterazioni diatesiche o costituzionali in esso eventualmente dimostrabili e le particolari condizioni dell'apparato cutaneo.

Riferirò da prima dettagliatamente sulle ricerche praticate in queste varie direzioni, per discuterne poi l'importanza ed il significato, raffrontandole con quanto altri autori hanno trovato in casi analoghi.

I) *Ricerche sull'agente sensibilizzante*

Il carciofo — *Cynara scolimus* — pianta appartenente alla famiglia delle *Compositae*, è stato oggetto in questi ultimi tempi di numerosi studi chimici e farmacologici, essendosi notato in esso la presenza di un principio ad azione coleretica e diuretica, contenuto

in abbondanza specialmente nella parte idrosolubile delle foglie. La composizione centesimale della parte commestibile allo stato fresco è la seguente: 80-86 di acqua; 2-4 di sostanze azotate; 0,1-0,5 di sostanze grasse; 9-14 di sostanze idrocarbonate; 1-3 di cellulosa; 1 di ceneri (Villavecchia).

Tra le sostanze inorganiche sono presenti il potassio (0,32 %), l'acido fosforico (0,25 %), ed il calcio (0,11 %); sono stati trovati inoltre nel carciofo pigmenti di varia specie, alcuni enzimi, un glucoside ossiantrachinonico ed una sostanza a carattere acido, appartenente forse al gruppo dei composti ciclici, alla quale sarebbe dovuta principalmente l'azione coleretica.

Per conoscere quale sostanza — o quale gruppo di sostanze — fosse la causa della dermatosi osservata nel caso descritto, ho preparato innanzi tutto un estratto acquoso di carciofo, che, reso sterile con aggiunta di fenolo, mi è servito per praticare le varie prove diagnostiche cutanee, ma con risultati negativi. Ho saggiato allora l'azione di un estratto idroalcoolico, ottenendo nel paziente solo una scarsa reazione eritematica, ed infine quella dell'estratto etereo, che si è dimostrato invece fortemente attivo.

Delle reazioni ottenute con questo estratto e della loro importanza tratterò in seguito, a proposito delle ricerche dirette a stabilire il tipo dell'ipersensibilità osservata; qui ricorderò soltanto qualcuna delle proprietà e dei caratteri chimici dell'estratto stesso, che, dal nome latino del carciofo, potremmo indicare per brevità col nome di cinarina.

Per preparare la cinarina ho seguito la seguente tecnica: alcuni carciofi freschi, quali si trovano sul mercato, dopo essere stati finemente tagliuzzati e pestati, vengono lasciati a contatto per circa 48 ore con etere solforico puro.

La soluzione eterea così ottenuta, di un bel colorito verde, si separa facilmente da un liquido acquoso brunastro che si raccoglie nel fondo del recipiente, e, dopo essere stata lavata per un paio di volte con acqua distillata, si raccoglie in una capsula e si lascia evaporare a bagno maria.

Il residuo si presenta come una sostanza di colore dapprima verde erba, che prende successivamente una tonalità giallo brunastra, di aspetto grasso, consistenza untuosa, odore che ricorda quello dei carciofi, reazione acida.

La cinarina oltrechè in etere si scioglie facilmente in cloroformio, solfuro di carbonio, acetone, benzolo; in alcool è poco solubile (meglio a caldo); in acqua insolubile. È solubile anche, ma incompletamente, in olio di uliva e meno in olio di paraffina. Il punto di fusione è di circa 48 gradi; mantenendo la cinarina per 30 minuti a 120 gradi essa conserva la proprietà di provocare nel paziente la comparsa di reazioni cutanee.

Sottoposta a riscaldamento in presenza di bisolfato potassico, si decompone producendo vapori irritanti (reazione dell'acroleina, caratteristica delle sostanze grasse). Ma, accanto ai grassi neutri, la cinarina contiene anche delle materie insaponificabili: procedendo infatti alla saponificazione con il metodo di Holde (1), la maggior parte della sostanza passa in soluzione, ma si ottiene anche un precipitato che, separato per filtrazione e lavato, si presenta come una polvere secca, di color tabacco, insolubile nei comuni solventi.

Le sostanze saponificate, ottenute per evaporazione dalla soluzione saponificante, si presentano come piccole masse amorfe di colorito verde scuro, facilmente solubili in acqua. I prodotti ottenuti con la saponificazione non dimostrano più alcuna proprietà sensibilizzante sulla cute del paziente.

Risulta da queste ricerche che la cinarina è costituita da un miscuglio di varie sostanze, tra le quali, accanto ai grassi neutri, dobbiamo ammettere anche la presenza di pigmenti (lipocromi) e di lipoidi, dato che in gran parte appartengono ai lipoidi quei materiali dell'estratto etereo di un tessuto che non sono grassi neutri (Rondoni).

Oltrechè con il carciofo ho provato se anche con altre sostanze fosse possibile provocare la comparsa di reazioni cutanee nel paziente, data la frequenza con la quale si

(1) Si scioglie a caldo un grammo di potassa in 10 cc. di alcool assoluto; vi si aggiunge un poco del grasso da esaminare, si fa bollire per un minuto e si aggiungono poi alcuni cc. di acqua distillata. Se vi sono sostanze insaponificabili si forma uno spiccato intorbidamento.

osservano in clinica delle ipersensibilità plurivalenti. Ho saggiato così la reattività cutanea del paziente, sia su cute integra che su cute scarificata, verso la serie delle sostanze eczematogene proposta da Bloch (tintura di arnica, soluzione alcoolica di chinino all'1 %, soluzione di acido fenico 5 %, soluzione di formalina 4 %, olio di trementina 20 %, iodoformio), ottenendo costantemente risultati negativi. Risultati pure negativi ho avuto verso molte altre sostanze, con le quali il paziente veniva frequentemente in contatto per il suo mestiere, e cioè: mele (succo ed estratto etereo); pere (id. id.); uva (id. id.); farina (in sostanza); lattuga, aranci, pesche, patate (estratti eterei); e così pure verso una sospensione di culture di varie specie di aspergilli.

Anche la cutireazione alla tubercolina ha dato risultato negativo.

II) *Ricerche sull'ipersensibilità da Cynara scolimus.*

a) *Reazioni cutanee.* Le reazioni cutanee provocate con la cinarina, sia che la sostanza venga deposta su di una scarificazione della cute — cutireazione alla Walker, sia che l'applicazione venga fatta su cute integra, mantenendovi la sostanza a contatto per 24 ore dopo averla ricoperta di un quadratino di garza e di uno strato impermeabile — cutireazione alla Jadassohn-Bloch, non sono del tipo della reazione immediata, urticarioide, ma corrispondono invece alla reazione tardiva, eczematiforme. La reazione si inizia infatti alcune ore dopo l'applicazione della sostanza con un lieve eritema che va gradatamente aumentando di intensità; si osserva poi una lieve tumefazione della parte, seguita dalla formazione di vescicole della grandezza di una testa di spillo metallico (vedi figura). Tale reazione è massima dopo 24 e talora anche 48 ore e va poi lentamente regredendo, lasciando dietro di sè una lieve pigmentazione brunastra; subbiettivamente produce modico prurito e bruciore. Spesso, specie se la quantità di cinarina non è minima, si assiste anche ad una reazione a distanza, consistente nella comparsa o nella riaccensione dell'eruzione eczematiforme specialmente della faccia.

L'intradermoreazione, praticata con cc. 0.20 di una soluzione all'1 % di cinarina in olio di uliva, sterilizzata per tyndallizzazione, produce nel paziente una reazione infiammatoria locale di aspetto nodoso, che presenta la massima intensità 8-10 ore dopo l'iniezione e si accompagna ad una riaccensione a distanza dell'eruzione cutanea e specialmente dei focolai di precedenti intradermoreazioni (1).

b) *Reazione di deviazione del complemento*, praticata saggiando il siero di sangue del paziente di fronte ad antigene preparato con una soluzione di cinarina in alcool-acetone: negativa.

c) *Prove di trasporto passivo della sensibilità e tentativi di sensibilizzazione attiva alla cinarina.*

Nell'uomo ho tentato il trasporto passivo della sensibilità con il metodo di Prausnitz-Kustner (iniezione intradermica di cc. 0,10-0,20 di siero di sangue e, dopo 24 ore, iniezione intradermica nella stessa zona con una soluzione di cinarina), ma con risultato negativo. Con il metodo di Königstein-Urbach (nel quale al siero di sangue è sostituito siero di bolla provocata con cerotto cantaridato su cute sana o meglio su cute presentante l'eruzione da ipersensibilità) ho ottenuto solo una lievissima e poco persistente tumefazione pomfoide, che non mi sembra sufficiente per poter parlare di reazione positiva, tanto più che già il siero di bolla, forse per la presenza di sostanze irritanti formate dalla cantaride, aveva provocato una lieve tumefazione al punto dell'iniezione.

Nel coniglio il trasporto passivo ha dato pure risultato negativo, sia con la tecnica di Prausnitz-Kustner, sia iniettando nel derma una miscela di cinarina e di siero, sia infine facendo seguire l'intradermoreazione con cinarina all'iniezione endovenosa di siero del paziente. Ho provato anche se fosse possibile ottenere una sensibilizzazione attiva locale, mediante iniezioni ipodermiche di cinarina ripetute — sempre nella stessa zona — a 6-7 giorni di distanza l'una dall'altra, ma con esito negativo.

Nella cavia infine ho tentato: il trasporto passivo secondo P.-K. e quello secondo K.-U.; la sensibilizzazione attiva generale, mediante iniezioni sottocutanee od intraperitoneali di cinarina, opportunamente distanziate; la sensibilizzazione attiva cutanea, mediante applicazioni ripetute di cinarina, pura od in soluzione cloroformica concentrata, su di una zona cutanea precedentemente rasata.

I risultati dei tentativi di trasporto passivo e di quelli di sensibilizzazione generale sono stati senz'altro negativi; per quanto riguarda invece la sensibilizzazione cutanea, la zona di pelle trattata presentò, dopo un certo numero di applicazioni di cinarina, un arrossamento circoscritto su cui si notavano alcuni rilievi papulo-vescicolari e qualche crosticina giallo-grigiastra. Saggiando la sensibilità verso la cinarina in zone di cute non precedentemente trattate, sia per mezzo di applicazioni cutanee che di iniezioni intradermiche, non ho ottenuto però alcuna reazione positiva.

A proposito di queste varie prove di sensibilizzazione attiva e passiva, è bene ricordare subito che l'anafilassi locale nel coniglio (fenomeno di Arthus) come pure l'anafilassi generale della cavia sono state ottenute finora quasi esclusivamente adoperando sostanze proteiche, ed era quindi da prevederne l'insuccesso nel caso in questione; mentre, come vedremo meglio in seguito, la sensibilizzazione cutanea attiva delle cavie è stata ottenuta da parecchi autori anche con sostanze di natura non proteica. Quanto infine al trasporto passivo con il metodo di P.-K. e sue modificazioni, è noto che esso dà migliori risultati nell'uomo che non negli animali: nel mio caso, come ho detto, ho avuto però sempre risultati negativi.

d) *Desensibilizzazione e decorso della dermatosi.* Per cercare di ottenere una desensibilizzazione specifica nel paziente, ho adoperato dapprima il metodo delle cutireazioni e poi quello delle iniezioni intradermiche, che presenta il vantaggio di poter dosare con esattezza la quantità della sostanza attiva iniettata. Le cutireazioni, praticate con piccolissime quantità di cinarina, furono in numero di nove, distanziate 3-4 giorni l'una dall'altra, e furono seguite costantemente da netta reazione locale e modica reazione cutanea a distanza, senza che si notasse per altro un deciso miglioramento del pa-

(1) Sia le cuti- che le intradermoreazioni sono riuscite costantemente negative in numerosi soggetti normali di controllo.

ziente; le iniezioni intradermiche furono iniziate con cc. 0,20 di soluzione oleosa di cinarina all'1 % e praticate ogni 4 o 5 giorni nella cute del dorso. Dopo tre iniezioni di cc. 0,20, essendo migliorate le condizioni della dermatosi, e divenuta scarsissima la reazione cutanea a distanza, praticai due iniezioni da cc. 0,30, ed una da cc. 0,40, dopo la quale il paziente potè essere dimesso dalla clinica (20 giugno). Il paziente viene veduto di nuovo nel mese di settembre: riferisce di avere avuto nel periodo trascorso fuori della clinica, durante il quale si è dedicato alla vendita di frutta come pesche, albicocche, uva, mele, ecc., qualche fenomeno morboso a carico della cute, consistente in lieve edema palpebrale con arrossamento del viso ed in qualche chiazzetta eritematopapulosa degli avambracci. Tali fatti sono regrediti però prontamente con la semplice applicazione di impacchi borici.

Il 29 ottobre vengono riprese le iniezioni di cinarina. La prima (cc. 0,15) dà netta reazione locale, senza reazione generale apprezzabile, e così pure la seconda (cc. 0,20) praticata cinque giorni dopo; dopo la terza iniezione invece (cc. 0,25) si inizia, a due-tre giorni di distanza, un lievissimo eritema della faccia e del collo, accompagnato da prurito. Il p. viene riveduto una settimana dopo; presenta forte arrossamento del volto, edema delle palpebre, prurito, bruciore. Vengono sospese le iniezioni e prescritti impacchi borici ed una pasta al tumenolo, ottenendo in 10-15 giorni la regressione completa della dermatosi. È da notare che il paziente non ha maneggiato carciofi, che sono però in questo periodo riapparsi già sul mercato. Durante l'inverno e la primavera 1932 ho avuto più volte occasione di rivedere il paziente, che riferisce di andar soggetto di tanto in tanto a nuove riaccensioni dell'eruzione cutanea che egli cura da sè stesso con impacchi borici e pasta al tumenolo. Una poussée più intensa e prolungata si è avuta nel mese di aprile, subito dopo una nuova cutireazione con cinarina; in seguito il paziente è ritornato in condizioni normali.

III) *Ricerche generali cliniche e di laboratorio.*

Esame delle urine: nulla di notevole, tranne la presenza nel sedimento di numerosi urati amorfi e cristalli di acido urico e di ossalato calcico.

Esame del sangue: conta dei globuli bianchi (ripetuta varie volte, a digiuno) da 6000 a 12.700 leucociti per mmc.

Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 62 %; id. basofili 1 %; id. eosinofili 5 %; linfociti 29 %; mononucleati 3 %.

Reazioni di Wassermann e di Meinicke (M. T. R.): negative.

Azotemia (metodo di Ambard): 0,37 per 1000.

Uricemia (met. Folin-Denis, mod. Grigaut): mmgr. 5,15 per 100 cc. di siero (maggio 1931); mmgr. 5,80 (gennaio 1932).

Colesterinemia (met. Grigaut): 2,04 per 1000.

Calcemia (met. Kramer-Tysdall): mmgr. 12 per 100 cc. di siero.

Glicemia (met. Pietravalle): 0,96 per 1000.

Prove di funzionalità epatica e renale:

Emoclasia digestiva (cc. 200 di latte a digiuno): positiva (leucociti da 12.700 a 6800; pressione massima da 120 a 112 mm. di mercurio); tale ricerca è stata ripetuta poi altre volte in varii periodi, sempre con risultati positivi

Glicemia alimentare (100 gr. di glucosio in acqua, a digiuno). A digiuno: 0,96 per 1000; dopo mezz'ora 1,51; dopo un'ora 1,58; dopo 2 ore e un quarto 1,39.

Eliminazione del bleu di metilene (iniezione cc. 2 di soluzione al 2 %): regolare e continua.

Costante di Ambard: 0,12.

Prova della glicosuria florizinica (iniezione di mmgr. 5 di florizina): normale.

Prova della diluizione (ingestione di cc. 1500 di acqua a digiuno): regolare.

Esame del secreto gastrico (R. Istituto di Patologia Medica):

1) A digiuno: quantità insufficiente.

2) Mezz'ora dopo la colazione di prova di Ewald: acido cloridrico libero: 0; acidità totale: 0,96; acido lattico: tracce; sangue: assente.

3) Un'ora dopo: acido cloridrico libero: 0; acidità totale: 0,78; acido lattico: tracce; sangue: assente.

Prove farmacodinamiche. Le prove farmacodinamiche dimostrano una netta prevalenza del sistema nervoso parasimpatico (notevole reazione alla pilocarpina; scarsa reazione all'atropina; scarsa reazione, in parte paradossa per abbassamento della pressione ed accentuazione del R. O. C., all'adrenalina; reazione in senso vagale all'endotiroidina). Il p. presenta un R. O. C. accentuato (— 12)

Prima di passare alla discussione del caso ed alle considerazioni che se ne possono trarre per quanto riguarda lo studio delle dermatosi allergiche di tipo eczematiforme, credo opportuno riassumere in poche parole quanto è stato detto nelle pagine precedenti, e dare un giudizio sintetico sui risultati delle numerose ricerche eseguite.

Abbiamo veduto che il paziente osservato presentava una dermatite eczematiforme sicuramente in rapporto con una ipersensibilità verso i carciofi. Delle varie sostanze contenute nel carciofo stesso, quelle estraibili con etere (grassi, lipoidi, pigmenti) si sono dimostrate capaci di provocare una reazione cutanea locale di tipo eczematiforme (o di tipo nodoso se iniettate nel derma) ed insieme di risvegliare reazioni cutanee a distanza, del tutto analoghe a quella presentata spontaneamente dal paziente. Tali sostanze — che ho designate col nome di cinarina — conservano le descritte proprietà anche dopo riscaldamento a 120 gradi per mezz'ora. Nessuna delle cutireazioni verso svariate altre sostanze di origine vegetale o medicamentosa ha avuto nel paziente esito positivo.

La trasmissione passiva dell'ipersensibilità alla cinarina, tentata con metodi diversi sia nell'uomo che negli animali ha dato risultati negativi, e nemmeno è riuscita negli animali la sensibilizzazione attiva generale o cutanea verso la cinarina stessa. Quanto alla desensibilizzazione specifica, eseguita nel paziente per via cutanea ed intradermica, è sembrato in un primo tempo che se ne potessero ottenere buoni risultati; in seguito però si è assistito alla comparsa di nuove poussées della dermatosi, alcune delle quali, benchè lievi e passeggere, anche nel periodo estivo, quando cioè non esistono carciofi sul mercato.

I vari esami clinici e di laboratorio eseguiti sul paziente hanno messo in evidenza le seguenti alterazioni:

a) una netta disfunzione epatica (ipercolesterinemia, emoclasia digestiva positiva, iperglicemia alimentare protratta; clinicamente: modico debordamento del fegato dall'arcata costale), e forse anche una disfunzione renale (costante di Ambard elevata; normali però l'azotemia, l'esame delle urine e le altre prove di funzionalità eseguite);

b) uno stato di anacloridria ed ipoacidità gastrica;

c) un modico grado di uricemia, forse famigliare (acido urico nel sangue alquanto aumentato; presenza di abbondanti urati ed ossalati nelle urine; nell'anamnesi: dolori reumatici nel padre, sciatica due volte nel p.) ed un valore piuttosto elevato della calcemia;

d) una netta prevalenza del sistema nervoso parasimpatico;

e) una modica eosinofilia.

*
* *

Il primo quesito da prendere in considerazione nello studio del caso descritto è se l'ipersensibilità osservata sia da considerare senz'altro come un fenomeno allergico, o se debba ritenersi invece in dipendenza da un meccanismo d'ordine diverso.

Secondo Doerr, i principali criteri che permettono di stabilire l'origine allergica di una malattia, possono essere ridotti ai quattro seguenti:

a) la deviazione dalla norma, prendendo come termine di confronto il precedente comportamento dell'individuo in esame, o, trattandosi di forme congenite, quello di altri individui normali;

b) la specificità del processo, sia di fronte ad una che di fronte a parecchie sostanze;

c) la sintomatologia della reazione, indipendente dagli effetti chimico-farmaco-dinamici della sostanza scatenante e di tipo corrispondente a quello che può essere riprodotto dall'esperimento anafilattico nell'uomo o negli animali;

d) la dimostrazione di speciali sostanze, causa dell'abnorme reattività dell'organismo. Tale dimostrazione è sicura se le sostanze in questione — che Doerr ritiene di origine cellulare — vengono immesse nel sangue, sì che possa ottenersene il trasporto passivo, mentre meno dimostrativi sono il trasporto passivo per mezzo di trapianti di tessuto, l'esperimento su cellule isolate, la desensibilizzazione specifica.

Questa quarta condizione non è tuttavia indispensabile, e mentre alla sua positività può attribuirsi grandissimo valore, un risultato negativo non autorizza da solo a negare la presenza di un'allergia.

Al caso descritto possono applicarsi i primi tre criterii enunciati da Doerr, giacchè abbiamo visto che in individui normali ed anche nel paziente in questione, fino a qualche anno addietro, il contatto con il carciofo o con il suo estratto etereo non determinano alcuna modificazione cutanea, mentre le alterazioni osservate nel p. una volta costituitasi l'ipersensibilità non possono ritenersi dipendenti dai caratteri chimici o farmacologici delle sostanze contenute nell'estratto. Tali alterazioni inoltre si presentano di tipo nettamente specifico, in quanto sono provocabili per mezzo della cinarina e regrediscono spontaneamente con l'allontanamento della sostanza nociva; ed è importante notare che reazioni verso la cinarina si possono ottenere non soltanto nelle regioni dove può pensarsi che la pelle sia alterata per effetto delle lesioni precedentemente subìte, ma su tutta la superficie cutanea indistintamente.

A ciò possiamo aggiungere che lo stato di ipersensibilità si è costituito attraverso un periodico ripetersi per lo spazio di molti anni dei contatti con le sostanze sensibilizzanti: esiste perciò nel caso descritto un periodo di incubazione, come si osserva comunemente nelle varie manifestazioni allergiche.

L'ipersensibilità osservata appare monovalente, giacchè reazioni cutanee si sono potute provocare soltanto con la cinarina, mentre mancano con gli altri componenti del carciofo e con le numerose altre sostanze impiegate.

Tuttavia contro questa monovalenza dell'ipersensibilità starebbe il fatto che manifestazioni cutanee identiche per sede e morfologia a quelle da Cynara scolimus, sebbene attenuate, si ebbero nel paziente anche in periodi dell'anno in cui poteva escludersi qualsiasi contatto, anche indiretto, con i carciofi. Tale fatto potrebbe essere interpretato come dovuto all'azione di eventuali sostanze sensibilizzanti diverse dalla cinarina — ed in questo caso ci troveremmo di fronte ad una ipersensibilità di tipo plurivalente; ma potrebbe anche ritenersi come secondario all'azione di stimoli banali, aspecifici, su di una pelle per così dire minorata nella sua efficienza per il ripetersi delle eruzioni eczematiformi. Sappiamo infatti quanto spesso negli eczematosi (sia che si tratti di eczemi così detti diatesici, che di dermatiti eczematiformi riferibili ad una sensibilizzazione d'origine esterna) col perdurare dello stato morboso si producano nella pelle modificazioni siffatte da renderla facilmente vulnerabile di fronte alle sostanze più svariate: secondo Bloch ciò sarebbe dovuto ad una progressiva alterazione della membrana cellulare, che diverrebbe così incapace di difendere il protoplasma dagli stimoli dell'ambiente.

Quanto al criterio di allergia basato sulla corrispondenza tra il tipo della reazione di ipersensibilità clinicamente osservata e quello che può essere riprodotto sperimentalmente nell'uomo o negli animali, possiamo dire che, dopo le belle esperienze di Bloch, Jadassohn, Frei, Mayer ed altri, tale corrispondenza può considerarsi dimostrata anche per la reazione cutanea di tipo eczematiforme. Trattando infatti delle cavie od anche degli uomini con applicazioni ripetute di sostanze capaci di provocare un'ipersensibilità cutanea, come la primina, la fenilidrazina, l'ursolo, il salvarsan, ecc. i predetti autori hanno ottenuto la comparsa di intense reazioni paragonabili alla dermatite eczematiforme, anche in regioni cutanee distanziate dalle zone previamente trattate, mentre nessuna reazione era provocabile negli individui non preparati.

Bisogna tuttavia riconoscere che se con tali sostanze si è ottenuta sperimentalmente una ipersensibilità cutanea, non è stato possibile però — eccezion fatta per il solo ursolo — provocare con esse uno stato anafilattico generale.

Se, in base a quanto sono venuto esponendo, sono realizzate nel caso da me descritto le prime tre condizioni ritenute da Doerr indispensabili perchè si possa parlare di malattia allergica, non può dirsi altrettanto per la quarta, per la dimostrazione cioè nell'organismo di particolari sostanze imputabili della sua abnorme reattività di fronte a determinati agenti esterni: abbiamo visto infatti che tutte le prove eseguite nell'uomo e nell'animale per giungere a tale dimostrazione sono riuscite negative. Tuttavia è stato già notato che la mancanza di questo criterio non è sufficiente da sola a far escludere l'allergia; poichè, se ammettiamo l'origine cellulare degli anticorpi, possiamo ben pensare che questi restino fissati alle cellule che li hanno prodotti e che di conseguenza non siano dimostrabili nel sangue o nel siero di bolla provocata dell'individuo esaminato. Doerr, a sostegno della teoria sull'origine cellulare degli anticorpi, porta l'esempio delle riaccensioni che si osservano in clinica, dopo una iniezione di tubercolina, di vecchi focolai cutanei da

precedenti iniezioni di tubercolina stessa, per dedurne come lo stato immunitario di una cellula sia indipendente da quello di altre cellule dello stesso tessuto, anche se poste in sua immediata vicinanza. Nel mio caso abbiamo visto che tale fenomeno si ripete perfettamente e può perciò interpetrarsi anche qui come dovuto alla fissazione da parte delle cellule della cute di particolari sostanze specifiche prodottesi in seguito alla iniezione di cinarina. Non deve far meraviglia perciò l'esito negativo dei tentativi di trasporto passivo di sensibilità, come pure l'insuccesso nella desensibilizzazione, dato che anche quest'ultima si ottiene più difficilmente in mancanza di anticorpi liberi.

A questo punto è utile notare come in complesso le osservazioni cliniche e sperimentali compiute nel paziente da me studiato concordino con quelle che la maggior parte degli autori hanno rilevato in altri pazienti affetti da dermatiti eczematiformi riferibili ad una sensibilizzazione verso sostanze di varia costituzione chimica. Così Bloch, le cui ricerche su questo argomento sono particolarmente numerose ed importanti, non ha mai ottenuto risultati positivi con le varie prove di trasporto passivo e riconosce la grande difficoltà della desensibilizzazione specifica negli eczematosi. Anche Jadassohn ha avuto sempre risultati negativi, mentre nei pochi casi in cui il trasporto passivo è riuscito (Biberstein, Perutz, Urbach) si è avuta per lo più una reazione a tipo urticarioide e non a tipo eczematoso. Per quanto riguarda invece la sensibilizzazione cutanea attiva dell'uomo o dell'animale ho già ricordato come essa abbia dato più volte risultati nettamente positivi con sostanze capaci di provocare delle reazioni cutanee eczematiformi, mentre con la cinarina ho potuto ottenere nelle cavie soltanto delle modificazioni locali della cute, senza raggiungere però uno stato di ipersensibilità vera e propria. Forse sono necessarie particolari condizioni generali o cutanee perchè tale sostanza possa dar luogo all'ipersensibilità, e d'altra parte bisogna riconoscere che l'esperimento è ben lontano dal riprodurre fedelmente i fenomeni clinici ed ha perciò soltanto un valore relativo.

Concludendo, credo di poter affermare che in questo come in molti altri casi di dermatite eczematiforme, ci troviamo di fronte ad una malattia cutanea che per molti criteri è da interpretarsi come una reazione di tipo allergico; manca tuttavia una prova sperimentale che ci dia la dimostrazione certa dell'esattezza di tale modo di vedere.

Poche parole ora sui caratteri della cinarina. Tale sostanza, o meglio tale miscuglio di sostanze (abbiamo visto che essa è costituita principalmente da grassi, lipoidi e pigmenti) non possiede con ogni probabilità proprietà antigeniche: sappiamo infatti che possono considerarsi con sicurezza come antigeni soltanto le sostanze proteiche, benchè per alcuni autori anche i lipoidi possano presentare carattere antigenico. D'altra parte le prove sperimentali di sensibilizzazione attiva nelle cavie e nel coniglio sono riuscite negative e parimenti è risultata negativa la reazione di deviazione del complemento col siero del paziente. Quanto alla termostabilità, è questo un carattere che è stato osservato anche in antigeni veri e propri, benchè esso si presenti in grado diverso da una sostanza all'altra. Così, secondo Besredka, mentre il latte mantiene inalterate le sue proprietà dopo un riscaldamento a

120 gradi, i sieri invece già a 100 gradi perdono il loro potere scatenante, pur conservando quello sensibilizzante; per la cinarina abbiamo visto, che, anche dopo un riscaldamento a 120 gradi per mezz'ora resta inalterato il potere di provocare reazioni cutanee. La mancanza di proprietà antigeniche nell'agente sensibilizzante, se basta a far escludere la dermatosi studiata dal gruppo dell'anafilassi vera e propria, non impedisce però di classificarla, insieme con altre forme di idiosincrasia, tra le malattie allergiche, intese nel senso di Doerr; questo è del resto quanto osserviamo comunemente nelle dermatiti eczematiformi, che sono provocate assai spesso da sostanze non proteiche e perfino da composti chimici inorganici.

Stabilita così, in base alle odierne cognizioni sull'allergia, la probabile natura allergica della dermatosi osservata, e rilevati alcuni dei principali caratteri delle sostanze causa della dermatosi stessa, appare interessante lo studio del soggetto allergico, e l'esame dei vari reperti ottenuti con le ricerche cliniche e di laboratorio in esso eseguite.

Ma prima di procedere a tale esame è logico ricercare quali siano le condizioni predisponenti cui imputare la particolare localizzazione della reazione allergica. Nel caso descritto secondo ogni probabilità la sede cutanea dell'allergia è da mettersi in relazione con il mestiere stesso esercitato dal paziente, che implica non soltanto un frequente e prolungato contatto diretto con i carciofi, ma anche il facile prodursi di erosioni ed escoriazioni della pelle, che viene così ad essere minorata nella sua resistenza verso l'azione di agenti esterni. Che si tratti perciò di una dermatosi a carattere professionale e non secondaria invece ad ingestione delle sostanze sensibilizzanti, come potrebbe pensarsi dato che i carciofi rappresentano un alimento molto diffuso ed apprezzato, può arguirsi anche da altri fatti, come dal presentarsi dell'eruzione cutanea nel paziente soltanto o prevalentemente nelle parti scoperte, dal suo insorgere per semplice contatto con il carciofo o con il suo estratto etereo, indipendentemente da qualsiasi ingestione di esso, ed infine dal comparire di una dermatosi a dire del paziente del tutto analoga alla sua, in altri due erbivendoli nel periodo della lavorazione dei carciofi.

Se dunque l'origine esterna, cutanea, della sensibilizzazione alla cinarina appare la più probabile, quale importanza può attribuirsi alle alterazioni degli organi interni riscontrate nel caso in esame?

In un interessante studio sull'azione combinata dell'anafilassi e delle proprietà pessiche della pelle, Dujardin e Decamps affermano che alla base di tutte le varie manifestazioni allergiche cutanee sta — *conditio sine qua non* — un'insufficienza epatica. L'importanza di tale insufficienza è evidente quando si tratti di sostanze sensibilizzanti di origine alimentari, che possono così, superata la barriera epatica, penetrare nel sangue e giungere ai vari tessuti; ma quando, come nel nostro caso, la via seguita dall'allergene è quella cutanea, non è affatto chiaro quale influenza abbia la disfunzione del fegato per il costituirsi dello stato allergico. In via di ipotesi potrebbe pensarsi che in seguito alla deficiente funzionalità epatica la cute si trovi maggiormente disposta a subìre l'influenza dannosa di agenti esterni per un aumento del suo potere pessico: infatti, secondo i predetti autori, quando il fegato diviene incapace di esercitare la sua funzione fissatrice sulle varie

sostanze dannose all'organismo (nelle quali sono da annoverare gli antigeni), viene ad esaltarsi la capacità pessica degli altri tessuti, e specialmente quella della pelle e delle mucose. Ma anche in altro modo può il fegato influire sulla reattività cutanea ed in particolare sui fenomeni allergici. Sappiamo per esempio quanta importanza abbiano le alterazioni epatiche nell'uricemia e come spesso gli uricemici presentino una insufficienza epatica, e d'altra parte sappiamo ancora per le esperienze di Rondoni, Tannhäuser ed altri che l'acido urico favorisce il comparire o l'aggravarsi di manifestazioni allergiche, mentre più volte si osserva in clinica il miglioramento di tali manifestazioni con una dieta apurinica o con un trattamento diretto a combattere l'uricemia. La storia del paziente studiato e le ricerche in esso compiute dimostrano, accanto ad una disfunzione epatica, la presenza di un modico grado di uricemia: non è improbabile perciò, dopo quanto si è detto, che questi reperti siano da mettersi in rapporto con le manifestazioni cutanee, benchè non ci sia dato, allo stato attuale delle nostre conoscenze, di comprendere il meccanismo intimo di tali rapporti. A proposito delle alterazioni epatiche, è da notarsi che l'ipercolesterinemia, di cui è stata rilevata la presenza nel paziente in esame, è considerata da Rost come una delle « stigmate » dello stato allergico, ed altrettanto può dirsi della calcemia, che appare generalmente aumentata sia nel gruppo eczema-dermatiti, che in quello degli eczematoidi essudativi (Perutz, Rost). Quanto all'esame del succo gastrico, Rost e Marchionini hanno ottenuto nel 68 % dei casi di eczematoide essudativo reperti anormali, per lo più nel senso di una ipo- e perfino di una anacidità; nel caso di dermatite eczematiforme da me descritto ci troviamo di fronte, come si è visto, a condizioni analoghe (ipoacidità con anacloridria), senza tuttavia poterne cogliere il nesso che le lega all'allergia cutanea. Forse a tali alterazioni, come a quelle riscontrate a carico della funzionalità renale, può attribuirsi soltanto una importanza generica, nel senso di diminuire la normale efficienza dell'organismo e facilitare così la comparsa di manifestazioni morbose, come pure di poter provocare l'insorgenza di disturbi a carico dell'apparato neuro-endocrino, data l'influenza che su di esso esercitano l'alimentazione ed i processi del ricambio (Castellino, Pende).

Interessante è pure nel mio caso la dimostrazione di una netta prevalenza del sistema nervoso parasimpatico, fornita dall'esame clinico e dalle prove con sostanze farmacodinamiche e con estratti di ghiandole endocrine. Sull'importanza e sul significato delle alterazioni neuroendocrine negli allergici si è scritto e discusso molto, e mentre per alcuni autori l'abnorme eccitabilità vagale rappresenta uno dei sintomi dell'anafilassi (Perutz), per altri i rapporti tra le manifestazioni d'ipersensibilità e le anomalie neurovegetative sono dei più variabili e di scarso significato pratico (Szondi). Pur senza attribuire troppo valore ai risultati delle ricerche dirette a saggiare la funzionalità del sistema nervoso simpatico — anche perchè con esse possiamo farci solo un'idea incompleta e non sempre esatta delle condizioni di tale sistema — dobbiamo tuttavia riconoscere che spesso è dimostrabile negli individui allergici uno squilibrio neuro-vegetativo, specialmente nel senso di una prevalenza del parasimpatico, senza contare che nel tipico choc anafilattico, come pure in altre forme allergiche a carattere accessuale (per esempio nel-

l'asma bronchiale) ci troviamo certamente di fronte ad un turbamento dell'innervazione vagosimpatica (Sergent).

Anche nell'allergia cutanea sono frequenti gli squilibri neurovegetativi: secondo molti autori (Luerssen, Lange, Pulay, Gruss, Scomazzoni ed altri) la maggior parte degli individui affetti da urticaria o da eczema sarebbero dei vagotonici, e può pensarsi che la labilità neurovegetativa, come costituisce un terreno propizio di fronte a svariate sostanze tossiche e medicamentose, così faciliti anche l'azione degli allergeni (Perutz).

Infine l'eosinofilia sanguigna rilevata nel mio caso rappresenta pure un fatto frequente in molte malattie allergiche, benchè la sua presenza non costituisca un segno del tutto caratteristico od esclusivo dell'allergia, come vorrebbero alcuni autori. Credo inutile dilungarmi oltre nella discussione dei vari reperti ottenuti nello studio del mio caso, perchè non farei che ripetere cose a tutti note, senza peraltro poter giungere a conclusioni sicure, data l'incertezza e l'oscurità che ancora regnano nell'interpretazione dei vari fatti osservati. A me sembra tuttavia che, se a nessuna delle varie alterazioni interne riscontrate può attribuirsi un valore assoluto e caratteristico dal punto di vista dei rapporti con le manifestazioni di ipersensibilità cutanea, pure l'insieme di tali alterazioni, tutte collegate tra di loro ed integrantesi a vicenda, concordi con quanto più volte è stato rilevato negli individui allergici, corrisponda cioè ai caratteri di quel terreno allergico che gli studi di numerosi autori — in Italia specialmente del Frugoni — hanno così bene lumeggiato. Ed è interessante notare come tali caratteri siano stati rilevati proprio in un caso di dermatite eczematiforme, e cioè di una malattia cutanea di cui le cause vengono ricercate per lo più quasi soltanto nell'ambiente esterno.

In base alle precedenti osservazioni la dermatosi descritta può essere interpretata perciò come dovuta al sommarsi di vari fattori, gli uni, efficienti, di origine esterna — azione prolungata e ripetuta di sostanze sensibilizzanti specifiche, favorita da influenze meccaniche, traumatiche, danneggianti la cute; gli altri, predisponenti, di origine interna, costituenti nel loro complesso i termini del terreno allergico.

RIASSUNTO.

1) Dopo aver tratteggiata la posizione di alcune tra le più comuni manifestazioni d'ipersensibilità cutanea nel vasto gruppo delle malattie allergiche, viene descritto un caso di dermatite eczematiforme da Cynara scolimus (carciofo).

2) Le sostanze costituenti l'estratto etereo del carciofo, designate col nome di cinarina, rappresentano l'agente sensibilizzante di fronte al soggetto studiato, e sono capaci di provocare in esso reazioni cutanee tardive, di tipo eczematoso se adoperate per contatto diretto, di tipo nodoso se adoperate per iniezione intradermica.

3) La dermatosi osservata può essere ritenuta in base a molti criteri come una reazione allergica; manca tuttavia una prova sperimentale che ci consenta di darne la dimostrazione sicura.

4) Accanto all'eruzione eczematiforme il soggetto studiato presenta anche svariate alterazioni a carico degli organi interni, che presumibilmente rappresentano il fattore predisponente all'insorgenza dell'allergia cutanea.

BIBLIOGRAFIA

BESREDKA. *Le choc anaphylactique et le principe de la désensibilisation.* Masson, Paris, 1930.

BIBERSTEIN. *Zur Atropinüberempflindlichkeit.* Arch. f. D. u. S., 1928.

BLOCH. *The role of the idiosincrasy a. allergy etc.* Arch. of. D. A. S., 1929.

CHABROL ecc. *L'action cholérétique du Cynara scolimus.* Soc. Biol., 5-XII-31.

CIAMBELLOTTI. *Su alcuni fattori determinanti la sede della sindrome allergica.* Giorn. It. D. e S., 1930.

ID. *Intorno a un caso di dermatosi allergica.* Ibid., 1930.

DOERR. *Ueber Allergie u. allerg. Hauterkrank.* Arch. f. D. u. S., 1926.

DRAGO. *L'anafilassi alimentare nel bambino.* Morara, Roma, 1924.

DUJARDIN e DECAMPS. *Action combinée de l'anaphylaxie et des action pexiques en dermatol.* Ann. D. et S., 1925.

FRUGONI. *Dell'asma anafilattico.* Rif. Med., 1925.

ID. *Problemi di ipersensibilità in clinica.* Ibid., 1927.

FRUGONI e ANCONA. *L'asma bronchiale.* U.T.E.T., 1927.

FRUGONI e MELLI. *Malattia allergiche.* Vol. 5° di Medicina Interna, ed. Minerva Medica, Torino, 1932.

INVERNI. *La medicazione epatica. Il carciofo.* Listino bimestr. Estr. fluidi titolati, 1932.

JADASSOHN. *Die Immunbiologie der Haut.* Handbuch f. H. u. G. K., 1932, vol. II.

JAUSION, ecc. *Le rôle de la sensibilis. dans les eczémas etc.* Soc. Fr. D. e S., 1928.

KLAUDER. *Clinical aspects of allergy in Dermatol.* Arch. of D. a S., 1929.

LUSTIG, RONDONI e GALEOTTI. *Patologia Generale.* Milano, 1928.

MACCARI. *Alcune osservaz. sui rapporti tra acido urico e allergia cutanea.* Giorn. It. D. e S., 1930.

MELLI. *Sulla natura delle sost. sensibiliz. dei pollini.* Rif. Med., 1927.

PASTEUR VALLERY-RADOT, ecc. *Hypersensibilités spécifiques dans les affections cutanées.* Masson, Paris, 1930.

PERUZ. *Beiträge zur Klinik, Pathologenese u. Therapie der Terpentindermat.* Arch. f. D. u. S., 1926.

Id. *Untersuch. ueber die die Jodoformdermat.* Ibid. 1928.

RAVENNA. *Chimica vegetale.* Zanichelli, Bologna, 1926.

ROST e MARCHIONINI. *Asthma-Ekzem, Asthma-Prurigo u. Neurodermitis ecc.* Habitzsch., Leipzig, 1932.

SCHMIDT. *Allergische Hautproben bei Bäckerekzem.* Arch. f. D. u. S., 1928.

SCOMAZZONI. *La funzional. del sistema vegetat. nelle dermat. attrib. a sensibil.* Giorn. It. D. e S., 1927.

SZONDI. *Die Beziehung der Ueberempfindl. der Haut. zu den Anomalien des vegetat. Nervensyst.* Arch. f. D. u. S., 1928.

TOMMASI. *L'esper. della Clin. dermatol. di Siena sulle dermatosi allergiche.* Giorn. It. D. e S., 1930.

URBACH. *Zur Pathogen. der cutan. Idiosynkr.* Arch. f. D. u. S., 1928.

VILLAVECCHIA. *Dizionario di Merceologia e chimica applicata.* Milano, 1911.

ZIRONI. *Idiosincrasia e fenomeno paradosso. Anafilassi.* Ediz. Ist. Sierot. Milan., 1928.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELL'OSPEDALE REGINA ELENA DI TRIESTE
Direttore: Dott. E. FERRARI.

IV DIVISIONE MEDICA DELL'OSPEDALE REGINA ELENA DI TRIESTE
Primario: Cav. Uff. Dott. A. COFLERI.

Cancro gelatinoso primitivo del pancreas con metastasi ai gangli di Gasser ed al nervo glosso-faringeo destro.

Dott. GIACOMO JURCEV, assistente.

Ho creduto degno di pubblicazione il caso che segue, per il quadro anatomo-patologico poco comune che presenta: e passo senz'altro alla descrizione del reperto d'autopsia al quale farò seguire alcune considerazioni anatomo-patologiche e brevi cenni clinici.

Protocollo di autopsia N. 536/7, 1929 (odducente dott. Lang).

K. Antonio, di anni 58, coniugato, muratore, morto il 2-V-1929.

Cadavere di media statura, in cattivo stato di nutrizione. Pelle pallida, non itterica. Scheletro regolare. Diffuse macchie cadaveriche alle parti declivi. All'addome, nella metà alta e lungo la linea mediana, cicatrice lineare da pregresso intervento chirurgico.

Testa: all'apertura del cranio nulla di particolarmente interessante nè alle ossa, nè alle meningi, nè alla massa encefalica. Aperte le cavità di Meckel, si notano i gangli di Gasser aumentati di volume, arrotondati, di consistenza alquanto diminuita ed alla sezione di un colorito biancastro e di aspetto gelatinoso. Il ganglio destro è di doppio volume del normale: meno ingrossato si presenta quello di sinistra. Il nervo glosso-faringeo destro, nella sua porzione intracranica, presenta un rivestimento a manicotto di una sostanza gelatiniforme, a superficie un po' irregolare. Tale sostanza è nettamente aderente al nervo e lo infiltra in buona parte. Indenni si presentano gli altri nervi cranici.

Collo: linfoghiandole di volume e consistenza normale. Tiroide normale.

Torace: non aderenze pleuriche. Alla superficie di taglio i polmoni non presentano alcun rilievo speciale.

Il cuore è di forma e volume normale: valvole e miocardio indenni.

Addome: il peritoneo è liscio, lucente, privo di aderenze. Si notano gli esiti di una pregressa resezione gastrica :Billroth II. Il moncone gastrico e quello intestinale non presentano nulla di patologico, come pure è indenne tutto il rimanente intestino.

La *milza* è alquanto ipotrofica, dura: alla sezione è evidente il disegno follicolo trabecolare.

Fegato: di volume e consistenza normale: non presenta alla sezione nulla di patologico.

Reni e capsule surrenali normali.

Pancreas: la testa del pancreas è ingrossata, del volume di circa un uovo di gallina, appiattita antero-posteriormente, bernoccoluta, consistente. Ad eccezione del dotto escretore principale che si presenta pervio, non vi è traccia di parenchima, che è tutto sostituito da un tessuto biancastro, fibro-gelatiniforme, di tipico aspetto neoplastico. Il tumore non comprime il dotto coledoco. Il corpo e la coda del pancreas si presentano di aspetto e consistenza normale.

Le ghiandole linfatiche che sono intorno alla testa del pancreas, sono aumentate di volume e di consistenza, e infiltrate in buona parte da tessuto neoplastico biancastro.

Reperto istologico.

Pancreas: la parte del pancreas che macroscopicamente si presenta normale, è bene conservata: gli acini si presentano normalmente sviluppati, evidenti le isole di Langerhans; il connettivo è presente in scarsa quantità, con vasi sanguigni alquanto dilatati e ripieni di sangue. Nei preparati in vicinanza del tumore, si nota un progressivo sviluppo del tessuto connettivo, che verso la parte del tumore si addensa e si sviluppa abbondantemente, formando come una barriera di delimitazione tra il parenchima pancreatico ancora non invaso dal tumore ed il tessuto neoformato (fig. 1).

Il connettivo si estende poi nel parenchima neoplastico e lo suddivide in modo che quest'ultimo viene ad avere una disposizione grossolanamente alveolare. Gli alveoli neo-

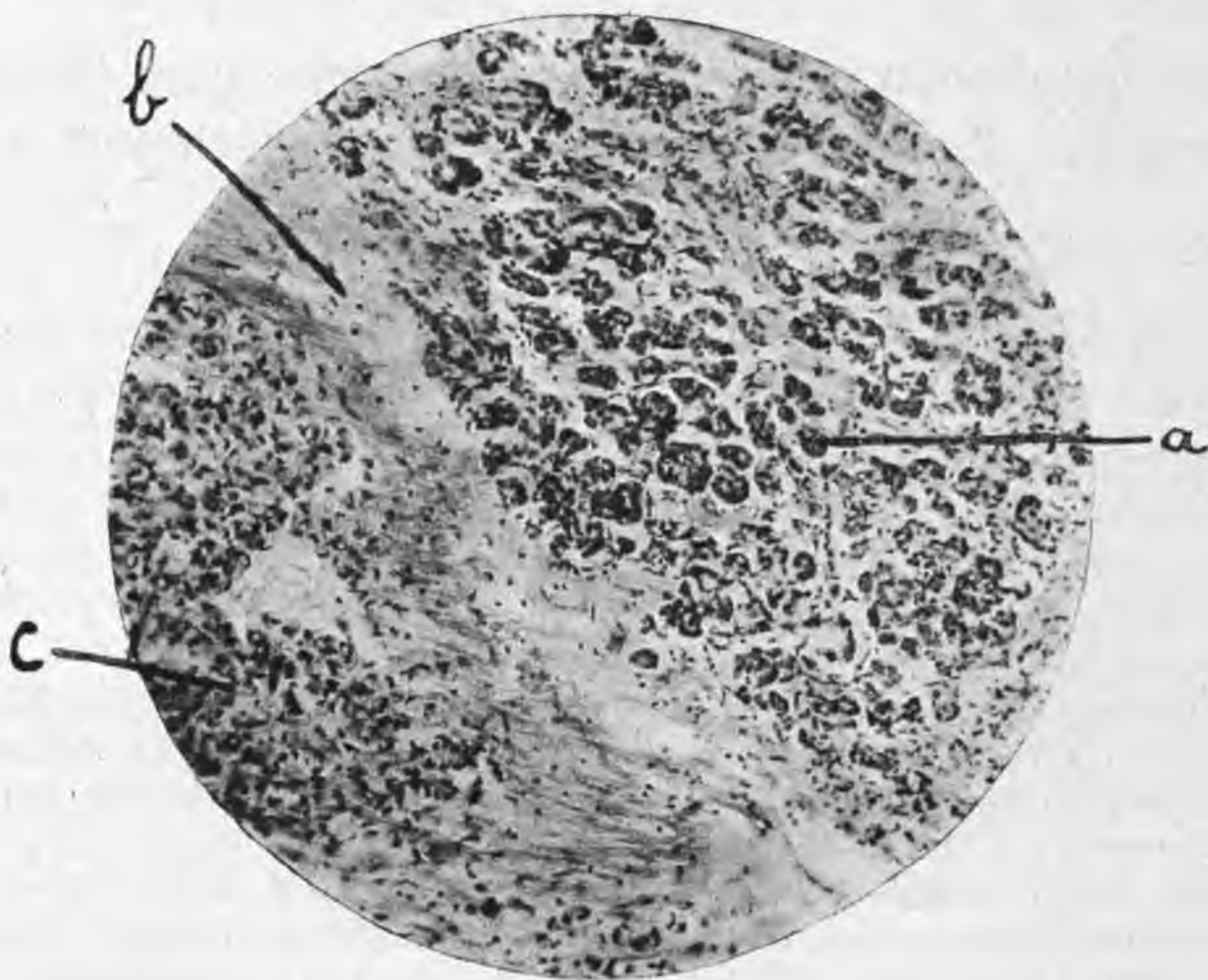



Fig. 1. — Carcinoma gelatinoso del pancreas.

a) acini pancreatici intersecati da abbondante tessuto connettivo; *b*) tessuto connettivo che separa il parenchima pancreatico non ancora infiltrato, dal tumore stesso; *c*) tessuto neoplastico. (Obb. apocr. 8 mm.; oc. compensatore 7 × Zeiss).

plastici assumono dimensioni varie, come pure presentano caratteri istologici molto differenti.

L'elemento che predomina e che caratterizza la neoformazione, è dato da cellule rotonde. Il protoplasma di queste cellule è costituito da una sostanza omogenea, addensata a volte sotto forma di granuli o di filamenti, poco cromofila: tale sostanza occupa la maggior parte della cellula e sposta il nucleo verso la periferia, circondato da una zona alquanto ridotta di protoplasma più denso e più colorito (fig. 2). Questi sono i caratteri che presentano la maggior parte delle cellule, che variano molto per il loro volume, come pure per l'aspetto che presentano i nuclei: accanto a cellule di piccole dimensioni, si notano delle grandi, di dimensioni doppie delle più piccole. Il nucleo unico, ora è rotondiforme, spesso di forma semilunare, altre volte ancora grossolanamente stellato. Raramente è dato di vedere il nucleo al centro. In alcune cellule, la massa mucosa è talmente sviluppata da non lasciar intravvedere alcun residuo di protoplasma non alterato e in queste il nucleo è ridotto ad un ammasso puntiforme. Altre cellule hanno un aspetto anulare, senza protoplasma, senza nucleo, senza contenuto mucoso e formano come un'immagine negativa della cellula di cui sono ancora visibili solamente i contorni. Alcune zone alveolari sono povere di cellule e costituite da una sostanza omogenea, che forma un reticolo nel quale qua e là è dato di vedere qualche

cellula ancora conservata. Questa sostanza a reticolo, non è altro se non la sostanza mucosa intracellulare, che, dopo aver invaso tutta la cellula ha finito col disgregarla e fuoriuscire ed ammassarsi, dando al tessuto neoplastico il suo carattere particolare.

L'aspetto mucoso, a reticolo, in alcuni tratti del preparato è in preponderanza.

I dotti escretori colpiti nei tagli microscopici sono beanti e pervii, rivestiti da cellule cilindriche: nel connettivo sottostante si vedono qua e là degli ammassi di cellule neoplastiche.

Linfoghiandole: il tessuto linfoghiandolare normale è per buona parte scomparso e sostituito da tessuto neoplastico a cellule rotonde e con protoplasma in trasformazione

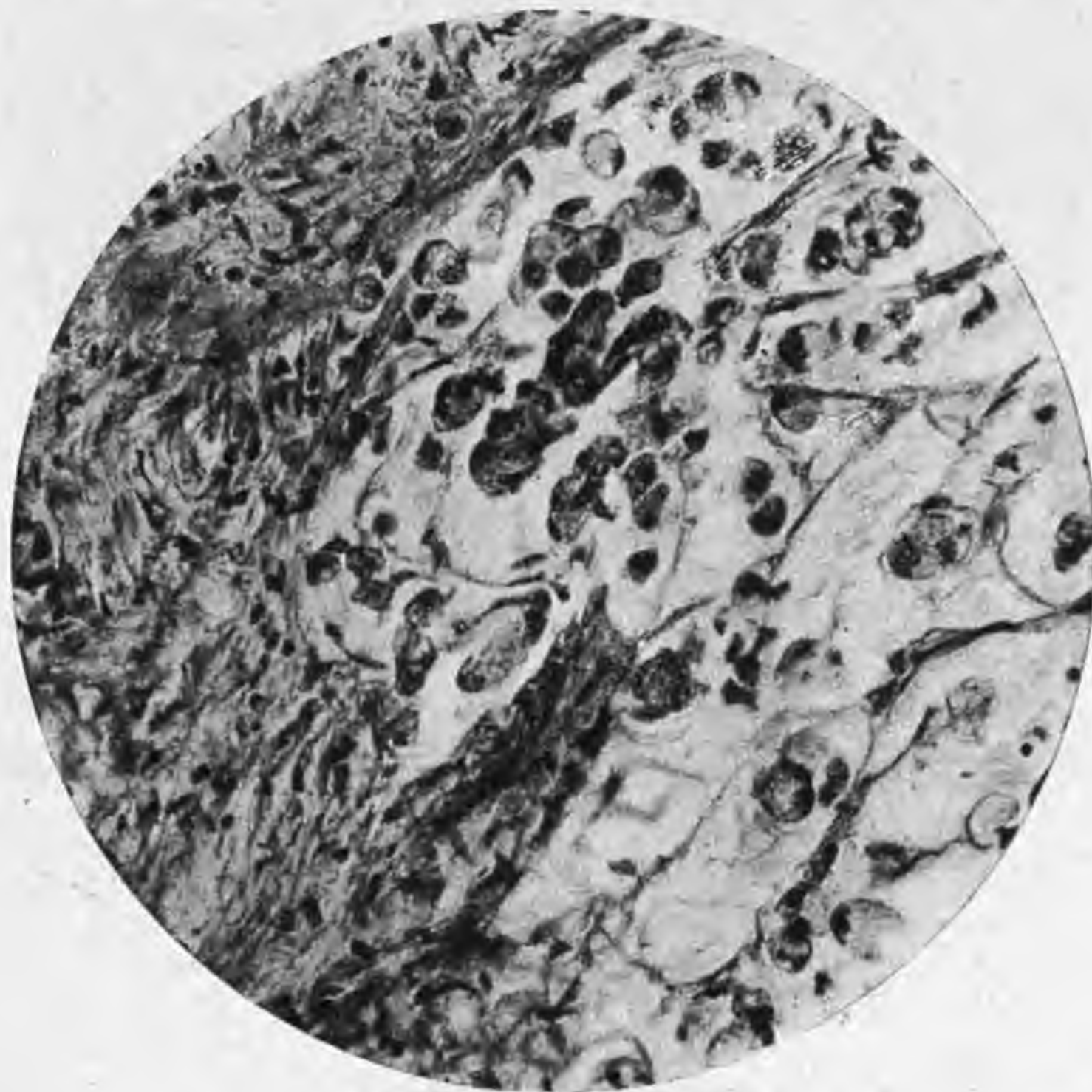



FIG. 2. — Carcinoma gelatinoso del pancreas.
Cellule neoplastiche rotonde con protoplasma in trasformazione mucinosa. (Obb. apocr. 8 mm.; oc. comp. 20 × Zeiss).

mucinosa. Le cellule neoplastiche sono bene conservate e non si notano raccolte di muco fuoriuscito.

Gangli di Gasser (figg. 3, 4): i gangli non presentano più la loro struttura normale, ma sono diffusamente infiltrati da numerose cellule rotonde, di vario volume, con protoplasma carico di una sostanza gelatinosa e nucleo spostato alla periferia, appiattito ed oblungo. Tali cellule neoplastiche ricordano in tutto quelle descritte nel pancreas. Non vi sono però accumuli di muco extracellulari.

Le cellule nervose sono parte di aspetto normale, in parte in vario modo degenerate, vacuolizzate o atrofiche. In corrispondenza dei nervi efferenti dei gangli di Gasser, si vede il tessuto neoplastico invadere le fibre nervose distruggendole e sostituendosi ad esse, come appare chiaramente dalla fig. 5 in cui si vedono sezioni sia trasversali che longitudinali di fasci nervosi infiltrati dal neoplasma.

Il nervo glosso-faringeo è in parte infiltrato da tessuto neoplastico. Qui le cellule tumorali conservano, nella parte più vicina al nervo, il loro protoplasma e sono poche quelle che hanno subìto la trasformazione mucinosa, sicchè il nucleo è centrale e circondato da protoplasma pressochè normale; mentre alla periferia, in alcuni tratti, si notano dei gruppi cellulari con protoplasma in trasformazione mucinosa e nucleo spostati verso la periferia. Le fibre nervose sono in parte interrotte e sostituite da tessuto neoplastico (fig. 6).

Diagnosi anatomo-patologica: carcinoma globocellulare gelatinoso, primitivo del pancreas con metastasi alle linfoghiandole regionali, ai due gangli di Gasser ed al nervo glosso-faringeo destro.

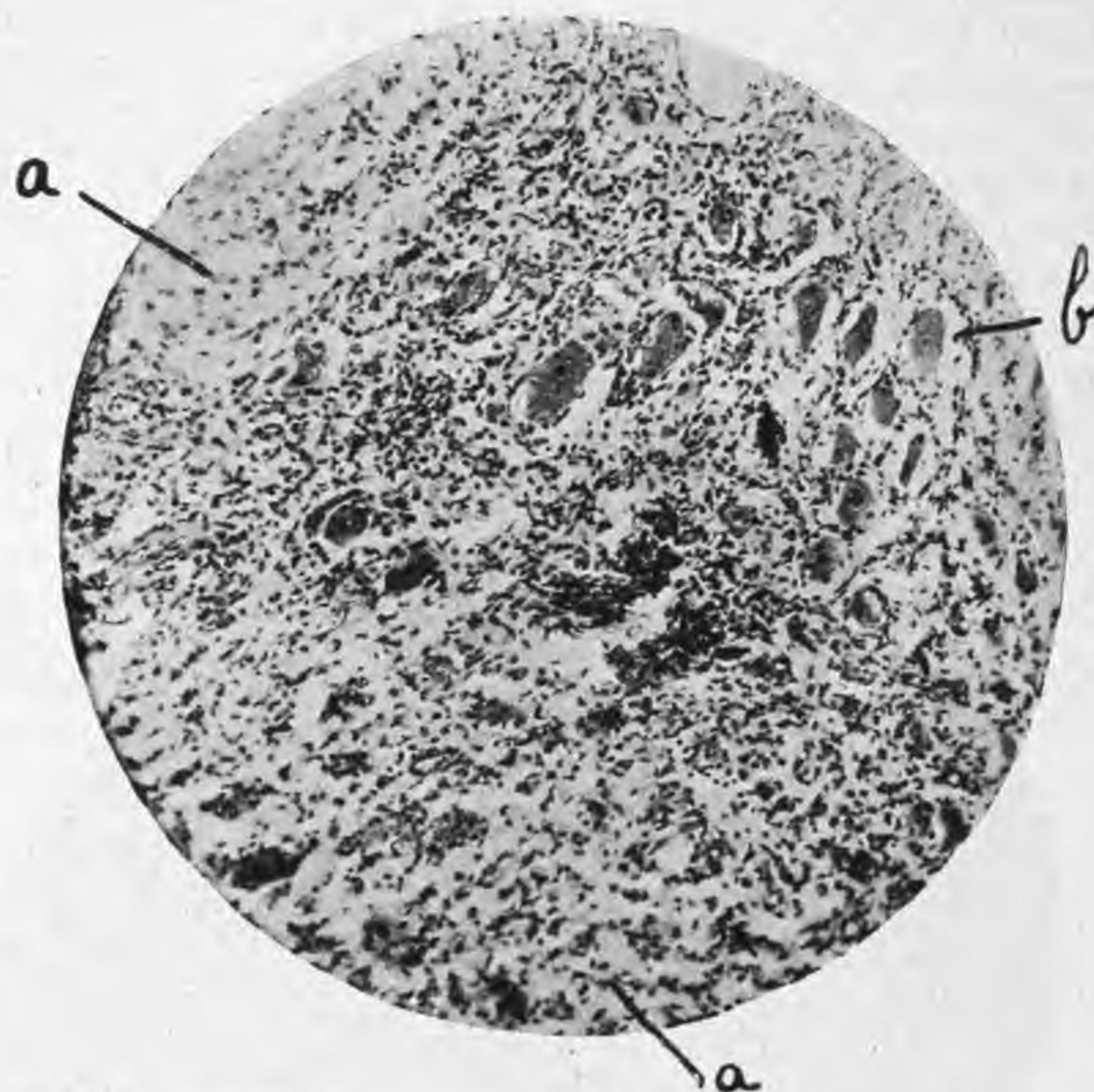



FIG. 3. — Metastasi ai gangli di Gasser. (Obb. ap. 16 mm.; oc. comp. 20 × Zeiss).

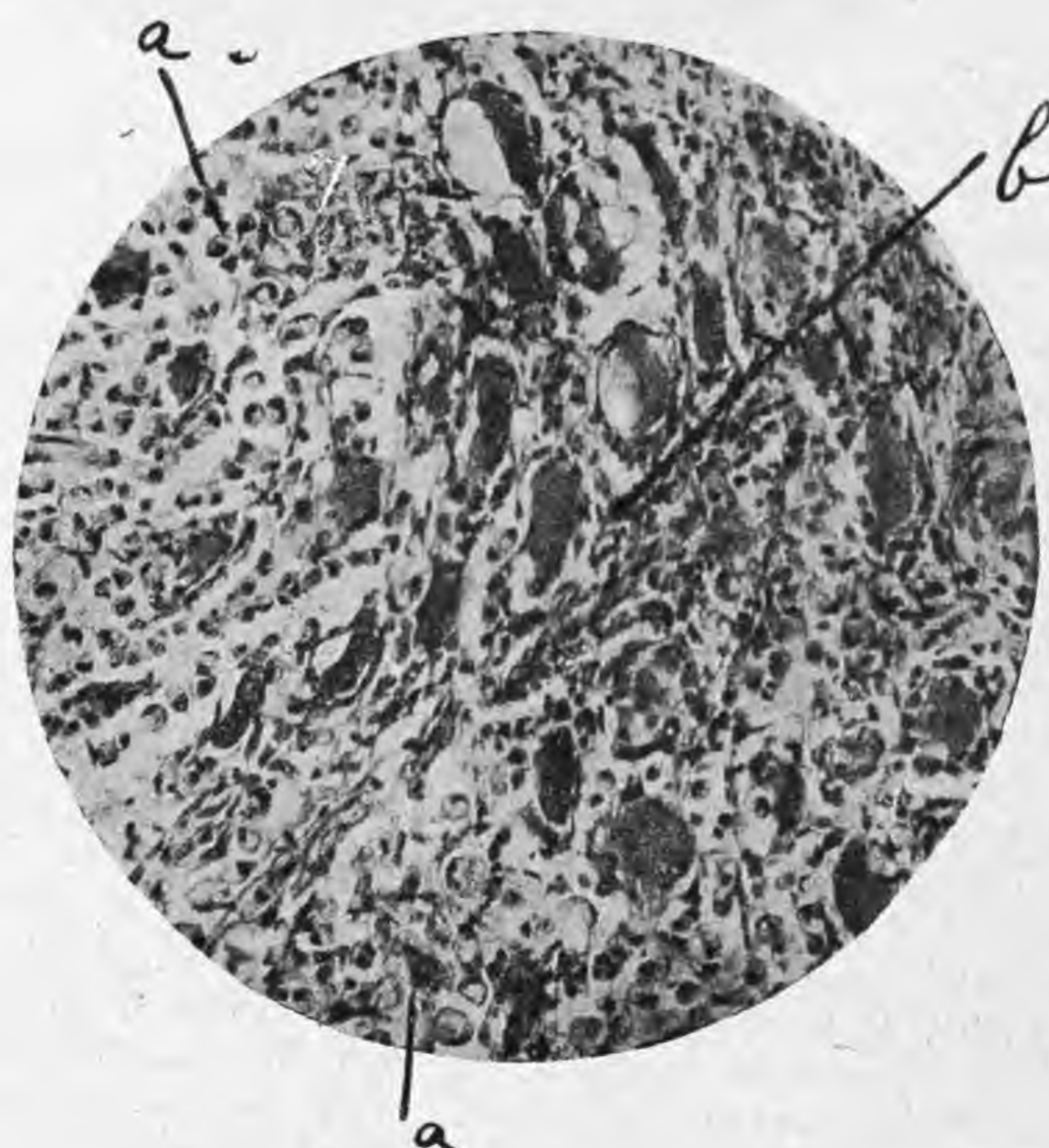



FIG. 4. — Metastasi ai gangli di Gasser.
a) cellule neoplastiche in trasformazione mucosa di vario volume, che infiltrano diffusamente i gangli di Gasser; *b*) cellule nervose dei gangli di Gasser. (Obb. ap. 8 mm.; oc. comp. 15 × Zeiss).

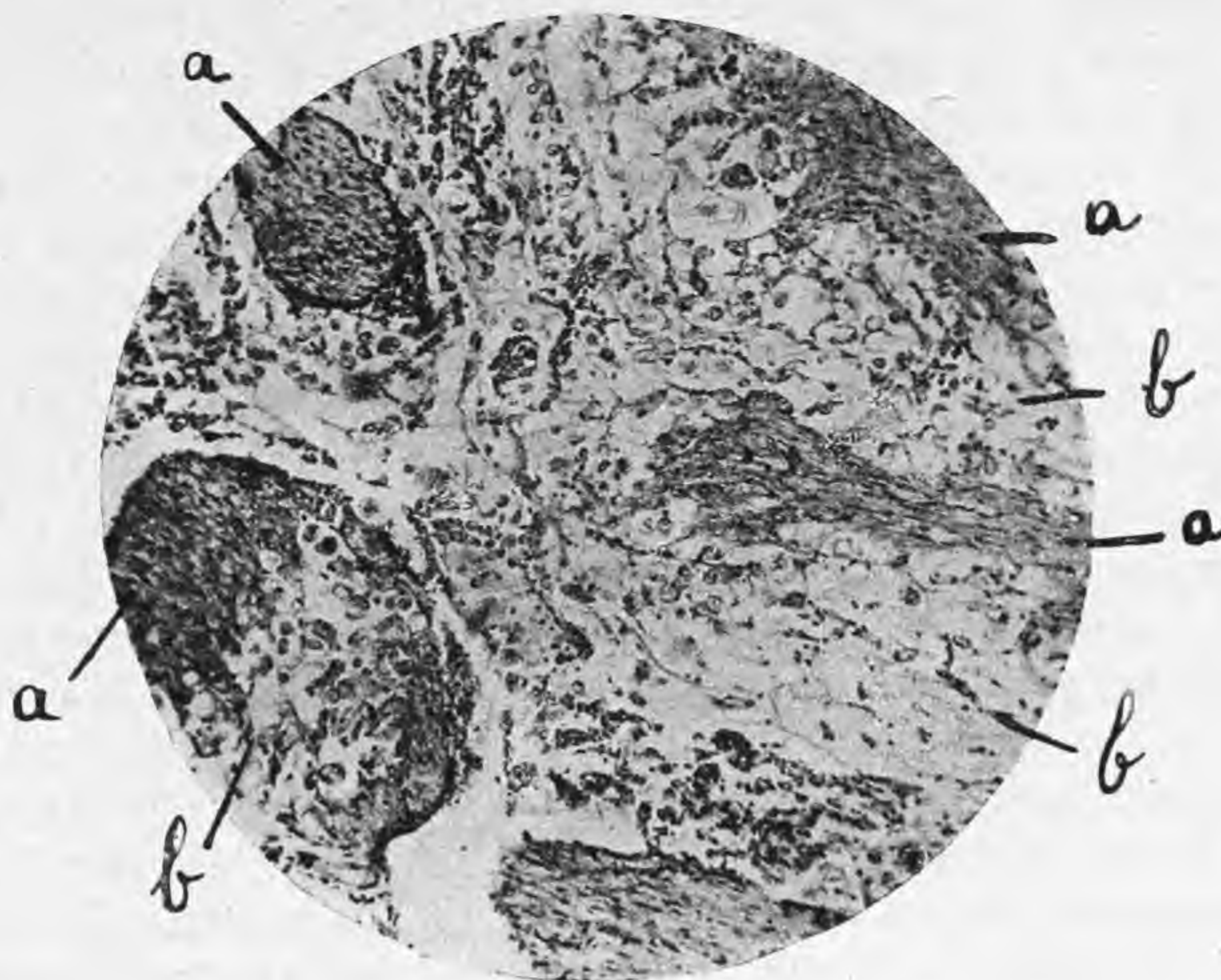



FIG. 5. — Nervi efferenti: *a*) del ganglio di Gasser; *b*) infiltrati e parzialmente distrutti da cellule neoplastiche. (Obb. ap. 16 mm.; oc. comp. 15 × Zeiss).

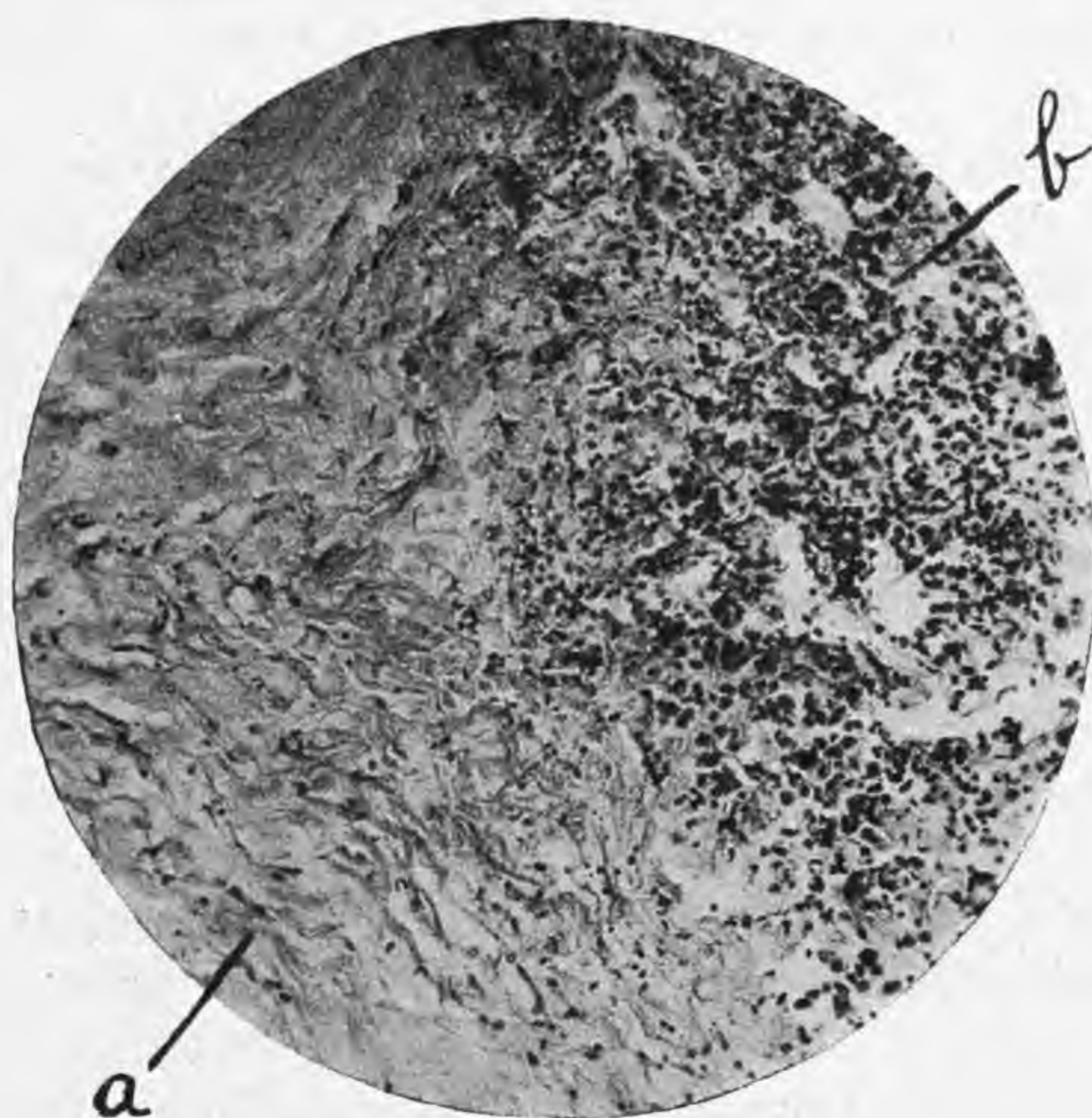



FIG. 6. — Metastasi al nervo glosso-faringeo destro.

a) fibre nervose del glosso-faringeo; *b*) tessuto neoplastico. — Le cellule conservano bene il loro protoplasma e sono poche quelle che hanno il protoplasma in trasformazione mucinosa. (Obb. ap. 16 mm.; oc. comp. 20 × Zeiss).

Vediamo, anzitutto, se si tratta veramente di un carcinoma *gelatinoso primitivo del pancreas*, perchè data la pregressa resezione dello stomaco, potrebbe sorgere il dubbio sul punto di partenza del tumore.

Il paziente fu operato il 20 febbraio 1926 nella Clinica Chirurgica della Cassa Circondariale (dott. Gandusio) di resezione gastro-duodenale Billroth II, per « quattro piccole ulcere rotondiformi, a margini non rilevati, della piccola curvatura dello stomaco a 2 cm. dal piloro ». Il chirurgo non parla nè di linfoghiandole ingrossate, nè di aderenze dello stomaco con altri organi.

Purtroppo, allora, non è stato eseguito un esame istologico dello stomaco resecato; tuttavia dalla descrizione anatomica delle ulcerazioni non vi è dubbio che si tratti di vere e proprie ulcere rotonde dello stomaco, le quali, come è noto, possono essere non di rado parecchie (Kaufmann). Ben altri caratteri macroscopici presenta l'ulcera neoplastica. Poichè, dice il Kaufmann, l'ulcerazione distrugge le parti centrali, mentre il neoplasma continua a crescere alla periferia, si formano delle ulceri con margini rilevati, che spesso hanno una forma evidentissima *a coppa*. Il cancro gelatinoso, poi, è un tumore a sviluppo rapido ed infiltrante « invade tosto tutti gli strati della parete gastrica ed appare in forma di bernoccoli trasparenti alla superficie della sierosa ». « Si riconosce per lo più macroscopicamente la struttura alveolare. Sulla superficie di sezione la massa gelatinosa si rigonfia e protrude lentamente. La faccia interna presenta sempre nei punti ulcerati un fondo gelatinoso, bernoccoluto, raramente liscio » (Kaufmann).

Così vediamo chiaramente che i caratteri descritti nelle ulcere dello stomaco vedute dal chirurgo, si scostano del tutto da quelli di un'ulcera neoplastica e collimano con quelli di un'ulcera rotonda sia per la forma, sia per i caratteri dei margini, sia per la sede, sia per il numero, sia infine per le dimensioni.

L'anatomia patologica inoltre insegna che le metastasi di carcinomi primitivi di altri organi, al pancreas sono piuttosto rare (Ziegler, Kaufmann). Con una certa facilità i tumori maligni dello stomaco possono propagarsi per contiguità al pancreas. Ed infatti Carle e Fantino affermano che le più frequenti aderenze spesso anche precoci, sono quelle dello stomaco carcinomatoso con il pancreas. Nel nostro caso però non furono riscontrate aderenze di sorta nè con il pancreas, nè con altri organi.

Ricorderemo, da ultimo, che la sede di predilezione del carcinoma primitivo del pancreas, è la testa (Ziegler, Kaufmann, Leriche, ecc.), che, è pure la sede del tumore nel nostro caso.

Da tutte queste considerazioni, mi sembra dunque dimostrato, nel caso suddescritto, che si tratta veramente di un carcinoma primitivo del pancreas.

La constatazione della primitività del tumore pancreatico è di notevole interesse, se si tiene presente che molto rari sono i cancri gelatinosi primitivi del pancreas (Helly).

Ben pochi sono i casi finora descritti di carcinoma gelatinoso primitivo del pancreas e ricorderò quelli di Luecke-Klebs, Bruzelius-Key, Weyer, Kaufmann, Rheiner, Helly.

Per quanto riguarda l'origine della sostanza mucosa in questi tumori, Helly, contrariamente alla vecchia dottrina della degenerazione mucosa (Luecke-Klebs, Bruzelius-Key, Weyer, Barbacci), afferma che la presenza del muco in queste cellule neoplastiche debba esser interpretata come un prodotto di ipersecrezione di cellule che già in condizioni fisiologiche sono atte

a secernere muco (Lang, Gruber), ed afferma che i cancri gelatinosi primitivi del pancreas prendono origine da quelle ghiandole mucipare (Schleimdruesen) che lo stesso autore ha descritto come appendici normali (« normale Anhangsgebilde ») delle vie escretorie del pancreas.

Nel caso descritto da Helly, come pure nei tre casi di Rheiner, si tratta di adenocarcinomi a cellule cilindriche mucipare.

Nel caso concreto il tumore ha dato metastasi alle linfoghiandole regionali, ai due gangli di Gasser e al nervo glosso-faringeo destro.

Le linfoghiandole infiltrate e ingrossate non avevano esercitato una compressione del coledoco, frequente in questi casi, e perciò mancava l'itterizia.

Ma ciò che nel nostro caso rappresenta interesse particolare per l'eccezionale rarità, sono le metastasi ai gangli di Gasser ed al nervo glosso-faringeo. Secondo Krasting metastasi al sistema nervoso, in casi di carcinomi primitivi del pancreas, non sono state sinora descritte.

Nella letteratura a mia disposizione ho potuto trovare soltanto i seguenti casi pubblicati di tumori metastatici al ganglio di Gasser:

Autore	Tumore primitivo	Metastasi	
		ai gangli di Gasser	ai nervi
SMOLER	Carcinoma del polmone	Destro	Nervo trigemino ed ai due oculomotori
STERNBERG . . .	Carcinoma della vagina	Destro	Acustico, facciale, glosso-faringeo, ipoglosso
WILDBRAND e SAENGER	Carcinoma della mammella	Destro	Rami efferenti del V.
PEET	Due casi di metastasi di carcinomi	Al ganglio di Gasser	—
KONO	Carcinoma primitivo del plesso corioideo del ventricolo laterale sinistro	Ai due gangli	V., VII., VIII.
KUDLICH	Carcinoma primitivo del bronco principale di sinistra	Sinistro	N. ottico destro; n. trigemino sinistro
FENGER	Carcinoma della mammella operato	Destro: non fu precisata la natura del tumore del ganglio di Gasser e delle sue branche	
FISCHER	Sarcoma delle linfoghiandole del collo	Destro	V.
ROSENTHAL . . .	Sarcoma	Sinistro	—
HAGENS	Sarcoma orecchio medio destro	Destro	—
HENNEBERG . . .	Linfosarcoma (?)	Ai due gangli	—
MARINESCO - DRAGANESCO	Tumore embrionale misto del faringe	Destro	—
DANISCH e NEDELMANN	Timoma maligno	Ai due gangli	N. trigemino, oculomotorio, facciale, acustico, n. spinale, ecc.

Nella letteratura esistono dei casi di tumori della dura madre che secondariamente hanno invaso il ganglio di Gasser: sarcomi (Trenel), endoteliomi (Sachs-Berg).

Ben più frequentemente sono stati descritti invece dei tumori primitivi del ganglio di Gasser:

endeteliomi: Hagelstam, Spiller (2 casi), Dercum-Keen-Spiller, Verger-Grenier de Cardenac, Giani (2 casi), Frazier (2 casi), Cushing (5 casi), Shelden (3 casi), Russel (2 casi), Krogius;

fibroendoteliomi: Rand-Wheler;

sarcomi: Krepuska, Hofmeister-Meyer (sarcoma plasmacellulare), Harries, Hellsten, Hurting,

fibrosarcomi: Goodhart, Soederbergh;

gliosarcomi: Hurting;

gliomi: Bezold, Shelden;

neurogliomi: Hansch;

ganglionevromi: De Vecchi (2 casi), Risel;

neurofibromi: Gjertz-Hellerstroem;

neuroblastomi maligni (Landau) o *neurocitomi* (Wright): Marchand, Omodei-Zorini;

neurinomi (Verocay) o *schwannomi*: Altmann (3 casi), Learmonth-Kernohan;

tumori di natura non precisata: Heslop, Lesniowski.

*
* *

Dopo queste considerazioni anatomo-patologiche, ritorniamo ancora al nostro caso e vediamo brevemente il quadro clinico presentato dal paziente in vita.

Il paziente venne accolto nella IV Divisione Medica (primario dott. Cofleri) dell'Ospedale R. Elena in uno stato di profonda astenia e di completa sordità, tanto che non fu possibile interrogare l'ammalato. L'anamnesi perciò venne raccolta dai famigliari che l'accompagnarono.

Nulla di particolarmente interessante nell'anamnesi famigliare.

Il paziente non ebbe a soffrire malattie degne di nota fino al 1924. In quell'epoca il paziente cominciò ad avvertire senso di peso e bruciori allo stomaco, specie dopo i pasti, diminuzione dell'appetito e stipsi. Tale sintomatologia andò via via accentuandosi, e comparvero pure dolori all'epigastrio. Il dolore, abbastanza intenso, era nettamente localizzato all'epigastrio e si presentava a distanza di alcune ore dai pasti principali, con senso di nausea. Non vomito nè gastrorragia. I parenti affermano che il paziente non era dimagrato durante la malattia. Persistendo tali disturbi il paziente fu accolto nel 1926 nella Clinica Chirurgica della Cassa Circondariale di Malattia ed operato per ulcera gastrica. Dopo l'intervento chirurgico, il paziente stette bene e non ebbe ad accusare disturbi degni di nota fino a circa due mesi prima dell'accoglimento all'Ospedale.

I parenti riferiscono, che, da quell'epoca risale una cefalea, dapprima intermittente, poi continua e sempre più intensa accompagnata da insonnia e deperimento. A volte il paziente si lamentava di dolore all'epigastrio, ma di lieve entità ed indipendente dai pasti: null'altro a carico dell'apparato digerente. Alvo regolare. Non disturbi a carico dell'apparato urinario. Non temperature febbrili.

Improvvisamente il paziente è diventato sordo e tale sordità che i parenti affermano improvvisa, è insorta tre settimane prima dell'accoglimento all'Ospedale.

Negli ultimi giorni i parenti avrebbero notato dei tremori agli arti superiori ed 'l paziente avrebbe accusato senso di freddo e di formicolio agli stessi.

Esame obbiettivo: Paziente deperito, con scheletro regolare. Cute e mucose visibili pallide. Nulla alle fauci. Il paziente non è in grado di stare in piedi, nè di camminare, accusando vertigine e profondo senso di astenia.

Torace: percussione chiara, basi mobili. Qualche ronco sparso all'ascoltazione.

Aia cardiaca nei limiti normali. All'ascoltazione del cuore, non si odono rumori patologici. Polso ritmico, di frequenza 88-100.

Addome: all'ispezione cicatrice lineare, mediana, da pregresso intervento chirurgico.

Alla palpazione trattabile, non si provoca dolore in alcun punto, nè si avvertono tumefazioni patologiche.

Suono chiaro alla percussione.

Fegato e milza nei limiti normali, non si palpano.

Arti inferiori: non edemi.

Sistema nervoso: Non si provoca dolore alla percussione del cranio nè alla palpazione in corrispondenza dei punti di emergenza dei nervi cranici.

Bulbi oculari liberi in tutte le direzioni. Non nistagmo. La pupilla destra è più dilatata della sinistra: la reazione alla luce ed all'accomodazione è torpida.

La lingua è sporta diritta: la metà destra appare ipotrofica. Sono evidenti delle contrazioni fibrillari della lingua. Il facciale appare integro.

Si notano delle contrazioni fibrillari dei pettorali, pellicciai e masseteri. Il pettorale destro appare ipotrofico.

I riflessi tendinei ed osteoperiostei degli arti superiori sono presenti. Presenti pure i riflessi addominali cremasterici e patellari. Non Babinsky.

Insensibilità tattile e dolorifica nella metà destra del corpo. I territori cutanei degli ulnari sono insensibili bilateralmente.

Non adiadococinesia. Non disturbi del linguaggio articolatò

Nei pochi giorni di degenza all'Ospedale, il paziente è sempre stato apirettico, e di tanto in tanto veniva colto da accessi tonico-clonici, dapprima localizzati all'arto superiore destro, ed in seguito generalizzati.

Exitus il 2-V-1929.

Esami eseguiti durante la degenza all'Ospedale:

Reazione Wassermann sul sangue: negativa.

Esame delle orine: quantità media giornaliera 1500 cc. limpide, di colorito giallo-paglierino; peso specifico 1010-1020; reazione acida; albume assente; glucosio assente; urobilinogeno assente; pigmenti biliari assenti.

Esame microscopico del sendimento: n. d. p.

Esame del fondo oculare: non papilla da stasi.

Esame radiologico del cranio: nulla di particolarmente notevole.

Prova del Baranay a sinistra ed a destra con 1300 cc. di acqua: non dà nistagmo.

Esame funzionale dell'orecchio: sordità. Lo stato del malato impedisce un esame più preciso.

Nel quadro clinico esposto, risulta con evidenza la sintomatologia nervosa presentata dal paziente ed è in base a questa che venne prospettata l'ipotesi di una lesione organica del sistema nervoso centrale: (tumore del cervelletto?).

Troppo vaga era la rimanente sintomatologia e di difficile interpretazione anche per lo stato in cui si trovava il paziente nei pochi giorni di degenza all'Ospedale, per poter richiamare la nostra attenzione su la possibilità di una lesione del pancreas.

È ben vero che il carcinoma della testa del pancreas inizia generalmente in modo subdolo, con disturbi digestivi vaghi, malessere, dimagramento e perdita delle forze (Mayo, Robson, Cammidge, Strümpell), ma il sintomo che è di regola il più importante, quello che spesso orizzonta nella diagnosi, e che è dato dall'ittero cronico, continuo e progressivo (Donati) (ittero meccanico da compressione), accompagnato generalmente da dilatazione della ci-

stifellea (segno di Courvoisier-Terrier) che è in tal caso nettamente palpabile, nel nostro ammalato non era presente.

Erano assenti pure nel nostro paziente i sintomi funzionali dell'insufficienza pancreatica (deiezioni abbondanti, adipose (steatorrea), segni di imperfetta digestione della carne (creatorrea), glicosuria, ecc.) che, però non bisogna dimenticare, « per quanto importanti, sono tuttavia lungi dall'essere costanti e dall'avere un valore assoluto » (Donati). Come frequentemente succede, pure nel nostro caso, non si palpava il tumore e non c'era un'ottusità tra stomaco e colon (Donati), che anzi l'addome, alla percussione, aveva la sua risonanza normale.

Dall'anamnesi del nostro paziente risulta aver egli sofferto di dolori all'epigastrio, sintomo questo che può assumere una grande importanza nel carcinoma del pancreas, ma durante la sua breve degenza all'Ospedale mai si è lamentato di dolori, nè con la palpazione si sono potuti mettere in evidenza dei punti dolorosi.

Vediamo dunque che dai sintomi presenti nel nostro malato, non era possibile fare la diagnosi di un cancro del pancreas: e ciò in verità non deve meravigliare se si ricorda con lo Strümpell che i sintomi clinici di un cancro pancreatico di rado sono così nettamente delineati da permettere la diagnosi certa della malattia.

Abbiamo detto precedentemente che i sintomi predominanti nel caso surricordato, quelli che hanno tosto richiamato la nostra attenzione, erano i sintomi a carico del sistema nervoso, e per il loro complesso ci hanno orientato verso la natura tumorale del processo morboso in atto. Non era possibile sospettare la presenza di metastasi, principalmente perchè mancava il reperto di un tumore primitivo in altri organi.

Bisogna però tener presente che « non di rado i nodi secondari nel sistema nervoso possono manifestarsi clinicamente prima del tumore primitivo se questo è situato in organi poco accessibili agli esami fisici e costituiti in modo da non rivelare la loro sofferenza che quando il tumore è diventato notevolmente grande » (Rossi). Ed allora vediamo così giustificati da una parte il predominio della sintomatologia nervosa nel nostro ammalato e dall'altra l'enorme difficoltà di stabilire la natura esatta del processo morboso.

Ad onta delle estese e profonde alterazioni dei due gangli di Gasser riscontrate all'autopsia, una vera e propria sintomatologia a carico del trigemino, nel nostro ammalato non era evidente, forse anche per le condizioni speciali in cui si trovava. Dall'anamnesi raccolta dai parenti si è potuto sapere soltanto che il paziente aveva sofferto in precedenza di cefalea, ma non vi era nessun altro particolare anamnestico o clinico, che potesse far sospettare una lesione a carico del trigemino.

*
* *

Ringrazio l'egregio odontoiatra signor Lepori per le microfotografie eseguite.

RIASSUNTO.

L'Autore, dopo aver descritto un caso osservato nell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Ospedale R. Elena di Trieste di « cancro gelatinoso primitivo

del pancreas con metastasi ai gangli di Gasser ed al nervo glosso-faringeo destro », fa delle brevi considerazioni anatomiche e cliniche.

BIBLIOGRAFIA

Kaufmann. Anat. Pat., 1915.

Ziegler. Pathologische Anatomie, Bd. II, 1898.

Donati. *Chirurgia dell'addome* U. T. E. T., 1914.

Luecke A. e Klebs E. *Beitrag zur Ovariotomie und zur Kenntnis der Abdominalgeschwülste.* V. A., 1867, Bd. 41, S. 1-14.

Bruzelius-Key. *Fall fon primaerem Pankreaskrebs.* Hygiea, 1, 2; Ref. D. Z. f. pk. M., 1878, S. 378-79.

Weyer G. *Ein Fall von Gallertkrebs des Pankreas.* Inaugural-Dissertation, Greifswald, 1881.

Kaufmann E. *Geschwülste des Pankreas.* Lehrbuch d. spez. pathol. Anat., 1922, Bd. I, S. 812.

Helly. *Das Schleimdruesenkarzinom des Pankreas.* V. A., 1926, Bd. 261, S. 68-74.

Rheiner. Cit. da Helly.

Barbacci. *I tumori.* Ed. Vallardi, 1915.

Lang. *Ueber einige Geschwülstbildungen des Pankreas.* V. A., 1925, Bd. 257, S. 235-48.

Gruber G. *Schleimbildende Krebse.* Henke-Lubarsch., Handb. d. spez Path. Anat. u. Histol., 1929, Bd. V, 2 Teil, S 523, und S. 521.

Krasting K. *Beitrag zur Statistik und Kasuistik metastatischer Tumoren, besonders der Ca-Metastasen im Zentralnervensystem.* Z. f. K., 1906, Bd. 4, S. 315-79.

Smoler. *Beiträge zur Kasuistik der Gehirn- und Nervenkrankheiten.* IV. *Carcinoma cerebri.* Oesterr. Zeitschr. f. prak. Heilkde, 1863, J. 9, S. 304-319 und 330-31.

Sternberg M. *Mehrfache halbseitige Hirnnervenlaehmung durch Krebs des Schaedelbasis.* Z. f. Kl. M., 1891, Bd. 19, S. 579-85.

Wildbrand-Saenger. Cit. da Giani.

Peet. *Tumors of the Gasserian ganglion ecc.* Surg., Gyn. and Obstetr., 1927, vol. 44, pag. 202-207.

Kono N. *Ueber implantationsmetastasen im subarachnoidalraum.* F. Z., 1924, Bd. 30, S. 92-101.

Kudlich. *Ein Fall von Bronchialkrebs mit isolierten Metastasen in einzelnen Hirnnerven.* Verein Dtscher Aerzte, Prag, Sitzung 12, II, 1926. Ref. Ztbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1926, Bd. 44, S. 714.

Fenger. Cit. da Giani.

Fischer H. *Sarkomatoese. Druesengeschwuelste am Halse ecc.* Annales des Charité-Krankenhauses, 1826. Bd. 10, H. 2, XI, S. 213-220.

Rosenthal A. *Ueber einen Fall von metastatischen Tumoren an der Basis Cranii.* Z. f. kl. M., 1881, Bd. 2, S. 675-84.

Hagens E. W. *Tumor of right internal auditory meatus ecc.* Archiv of oto-laringol., 1925, vol. 2, pag. 574-80.

Henneberg R. *Doppelseitige Trigeminusneuralgie infolge von Lymphom beider Gasserschen Ganglien.* Klin. Wochenschr., 1922, Jg. 1, S. 24-79.

Marinesco-Draganesco. *En cas de tumeur mixte de l'angle ponto-cerebelleux et du ganglion de Gasser.* Revue d'oto-neuro-oculistique, 1923, vol. 1, pag. 471-73.

Danisch F.-Nedelmann E. *Boesartiges Thymom ecc.* V. A., 1928, Bd. 268, S. 492-514.

Trenel. *Tumeurs de la dure mere et du ganglion de Gasser.* Bull. et mém. de la Soc. anatom. de Paris, 1899, pag. 326-28.

Sachs B.-Berg A. A. *Operative Heilung einer Geschwulst des Ganglion Gasseri.* B. kl. W., 1913, Jg. 50, S. 1395.

Hagelstam J. *Laehmung des Trigeminus und Entartung seiner Wurzeln infolge einer Neubildung in der Gegend des Ganglion Gasseri ecc.* D. Z. f. N., 1898, Bd. 13, S. 205-232.

Spiller W. G. *Tumeur du ganglion de Gasser ecc.* Amer. Journ. of med. sciences, 1908, n. 440, pag. 712-26.

Dercum-Kreen-Spiller. *Endothelioma of the Gasserian ganglion.* Amer. Journ. Med. Ass., 1900, vol. 34, pag. 1926.

Verger-Grenier de Cardenac. *Neuralgie faciale et tumeur du ganglion de Gasser.* Revue Neurol., 1905, pag. 704.

Giani R. *Sopra di un caso di endotelioma del ganglio di Gasser.* Il Policlinico, Sez. Chir., 1908, vol. 15, pagg. 425-440 e 552-564.

Id. *Ueber einen Fall von Endotheliom des Ganglion Gasseri.* M. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1909, Bd. 19, S. 457-85.

Frazier Ch. H. *An operable tumor involving the Gasserian ganglion.* Amer. Journ. of med. Sciences, 1918, vol. 156, pag. 483-90.

Cushing H. *The major trigeminal neuralgias ecc.* Ibid., 1920, vol. 160, pag. 157-184.

Id. *Further report concerning the acustic neuromas.* Laryngoscope, 1921, vol. 31, p. 209-28.

Shelden W. *Tumors involving the Gasserian ganglion.* Journ. Amer. Med. Assoc., 1921, vol. 77, pag. 700-705.

Russel. *Two primary tumors of the Gasserian ganglion.* Journ. of the Amer. Med. Assoc., 1925, vol. 84, pag. 413-15.

Krogius A. *Du traitement chirurgical des tumeurs de la fosse laterale moyenne di crane.* Revue de Chirurgie, 1896, pag. 434-45.

Rand-Wheler. *Tumor of the left Gasserian ganglion.* Surg., Gyn. and Obstetr., 1925, vol. 40, pag. 49-54.

Krepuska. *Primaeres Sarkom des Ganglion Gasseri ecc.* M. f. Ohrenhlkde, 1898, Jg. 32, S. 78-79.

Hofmeister-Meyer. *Operierter Tumor des Ganglion Gasseri.* D. Z. f. N., 1906, Bd. 30, S. 206.

Harries. Cit. da Giani.

Hellsten M. *Ein Fall von Ganglion Gasseri-Tumor.* D. Z. f. N., 1914, Bd. 52, S. 290.

Hurting. *Beitrag zur Kenntnis der Neubildungen am Ganglion Gasseri.* Inaugural-Dissertation, Berlin, 1914. Ref. D. Z. f. N., 1914, Bd. 52, S. 290.

Goodhart. *Fibrosarcoma of the left Gasserian Ganglion.* Transactions of Pathol. Soc. of London, 1886, vol. 37.

Soederbergh G. *Tumeur du trijumeau ecc.* Nordisk med. Arkiv, 1909, II, 3-4. Ref. Revue Neurol., 1911, vol. 121, pag. 492.

Bezold X. *Gesamtbericht ueber die 1881-1883 incl. behandelten Ohrenkranken.* Archiv. f. Ohrenhlkde, 1884, Bd. 21, S. 221-266.

Hansch. M. m. W., 1886, S. 702-5 u. 723-24.

De Vecchi. Cit. da Guizzetti a pag. 277. *Sistema nervoso. Anat. Pat.* Foà. Ed. U.T.E.T., 1924.

Risel. *Ueber multiple Ganglioneurogliome der Gasserschen Ganglien und der Hirnnerven.* Ref. Ztbl. f. allg. Path. u. Anat., 1909, Bd. 20, S. 51.

Gjertz-Hellerstroem. *Tumeur du ganglion de Gasser.* Acta med Scandin., 1925, vol. 63, pag. 7-23.

Marchand F. *Beitrag zur Kenntnis der Geschwuelste des Ganglion Gasseri.* Ref. M. m. W., 1909, Jg. 56, S. 191.

Omodei-Zorini. *Tumore del ganglio di Gasser.* Giorn. d. R. Accad. di Med. di Torino, 1923, vol. 29, pag. 68.

Altmann Fr. *Zur Kenntnis der primaeren Geschwuelste des Trigeminus und des Ganglion Gasseri.* Ziegler's Beitr. z. path. Anat., 1928, Bd. 80, S. 361.

Learmonth-Kernohan. *Tumor of the Gasserian Ganglion. Sheath neuroma.* Brain, 1930, vol. 53, pag. 86-91.

Lesniowski S. *Tumeur Gasserienne.* Revue neurologique, 1928, pag. 602.

Heslop. Cit. da Giani.

Mayo-Robson, Cammidge. Cit. da Donati.

Struempell. *Patol. speciale medica e terapia.* Trad. it., Ed. Vallardi, 1921, vol. I, parte II, pag. 414-415.

Rossi. *Carcinoma e sistema nervoso.* Rassegna clinico-scientifica I. B. I., 1930, n. 1, pag. 11-15.

Diritti di proprietà riservata. — ***L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.***

Roma, 1932 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XXXIX Roma, 1° Dicembre 1932 - XI Num. 12 (fine)

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA - ISTITUTO DI TERAPIA FISICA.
Direttore: sen. prof. G. VIOLA.

Il trattamento fisioterapico nelle nevralgie del plesso brachiale.

PIERO FARNETI.

SOMMARIO. — Generalità e piano del lavoro. — Risultati terapeutici e loro discussione. — Tecnica delle applicazioni fisioterapiche. — Meccanismo d'azione della diatermia e dei raggi ultravioletti. — Casistica. — Conclusioni.

GENERALITÀ E PIANO DEL LAVORO. — Lo studio degli agenti fisici utilizzabili nella cura delle nevralgie del plesso brachiale porta indirettamente ad affrontare un assai più vasto e più generico problema, quale è il trattamento fisioterapico delle nevralgie in senso lato. La grande frequenza di queste affezioni del sistema nervoso periferico e la scarsa efficacia, che non di rado su di esse dimostrano i più noti rimedi medicamentosi, sono due fattori che creano la possibilità al medico fisioterapeuta di osservare quotidianamente una larga messe di tali forme morbose e di arricchirsi di un'esperienza numerosa e varia.

Si deve però riconoscere che, se nel campo della cura medicamentosa delle nevralgie vengono usate molteplici e fra loro diversissime foggie di preparati terapeutici, altrettanto, sebbene non con gli stessi insuccessi, si osserva nel campo fisioterapico, ove nulla è rimasto intentato, in quanto quasi tutti i numerosi procedimenti fisici, oggi utilizzati a scopo di cura, come l'idroterapia, la diatermia od il calore superficiale, le radiazioni luminose, ultraviolette ed infrarosse, i raggi Röntgen, ecc., sono stati più e più volte sperimentati. Ma, effettivamente, questa varietà e molteplicità degli agenti fisici, oggi ritenuti meritevoli di applicazione pratica nel trattamento delle nevralgie, sta

a palesarci come un indirizzo netto e preciso in questo capitolo terapeutico non sia stato ancora raggiunto.

Invero le sindromi nevralgiche, dotate di un ricco polimorfismo nel loro aspetto clinico e provocate da fattori numerosissimi, sovente avvolti nella completa oscurità, costringono il medico a procedere non di rado per tentativi, applicando con prudenza quelle armi terapeutiche, che sono state, se non definitivamente riconosciute, per lo meno avvalorate dall'osservazione empirica propria e da quella di altri numerosi osservatori.

È però da notare che, mentre lo studio degli agenti fisici nelle affezioni nevralgiche è stato rivolto con particolare attenzione alle nevralgie del plesso lombo-sacrale, specialmente a quelle del grande nervo sciatico, non altrettanto può dirsi delle nevralgie del plesso brachiale, che non sono state, sotto questo aspetto, oggetto di accurate ed estese indagini. In realtà le nevralgie del plesso brachiale sono assai meno frequenti delle nevralgie del nervo sciatico, ma tuttavia meritano di essere attentamente studiate ed indagate, in quanto pur esse mettono a dura prova la perseveranza del medico e la pazienza del malato.

Gli AA. che si sono occupati di queste sindromi nervose hanno portato a preferenza le loro indagini sul quadro clinico, sulle cause e sulla patogenesi, limitando a pochi cenni il trattamento terapeutico. Citeremo fra questi AA. il Patrick, il Leri, il Midelton, il Williamson, Chavanj e Foix, H. Roger ed allievi, i quali ultimi misero in rilievo raffronti interessanti tra le cervicobrachialiti (da essi denominate sciatiche del braccio) e le nevralgie del plesso lombo-sacrale, ed infine, più recentemente, il Roch. In lavori ancor più recenti la terapia fisica delle nevralgie del plesso brachiale viene presa in esame, ma per lo più si tratta di considerazioni e di consigli di indole generica, riguardanti il trattamento fisioterapeutico delle nevralgie in senso lato. Così Demetrescu trova utile la galvanizzazione e la ionizzazione, consiglia la diatermia nella nevralgia a *frigore* ed i raggi ultravioletti nei dolori nevralgici dei gottosi; Boveri illustra i benefici effetti delle acque arsenicali di Vetriolo nelle algie più svariate e, tra queste, menziona le affezioni dolorose nevralgiche del plesso brachiale; Fallex, Lepsky, Brounstein ottengono con i raggi ultravioletti, a dosi eritematose, miglioramenti e guarigioni in percentuale maggiore che con tutti gli altri procedimenti fisioterapeutici; Louste e Juster guariscono con le radiazioni ultraviolette, somministrate pure a dosi eritematose, sette casi di nevralgie consecutive ad *herpes zoster;* List pure accenna ai diversi metodi fisioterapici, ai massaggi cautamente praticati, alla lampada Sollux e specialmente alla diatermia; infine, in una pubblicazione odierna, Schaeffer e Biancani consigliano indifferentemente la diatermia, le radiazioni luminose, le radiazioni ultraviolette.

Da questa rapida rassegna bibliografica appare evidente come non sia stato ancora compiuto uno studio metodico dei vari procedimenti fisioterapici in uso nel trattamento delle nevralgie brachiali, con particolare riguardo all'azione terapeutica propria di ciascuno di essi, al confronto tra la loro efficacia e specialmente alla loro indicazione in rapporto al quadro nosologico della nevralgia brachiale. Osservare cioè se il complesso sintomatico e il substrato patogenetico della sindrome nevralgica brachiale offrano una precisa indicazione per l'applicazione dell'uno o dell'altro agente fisico, è sembrato a me argomento di non lieve interesse scientifico e pratico, in quanto con

tale metodo d'indagine e di studio, si può contribuire ad estendere ed a chiarire le nostre scarse ed incomplete conoscenze sul meccanismo d'azione dei mezzi fisioterapeutici nelle affezioni nevralgiche ed inoltre si può offrire al medico una guida più sicura, che lo pone al riparo da frequenti insuccessi.

Ho perciò riesaminato la casistica delle nevralgie brachiali, da me raccolta in questi ultimi anni, allo scopo di determinare quali procedimenti fisioterapici, fra quelli adottati, abbiano dato risultati migliori ed ho confrontato l'efficacia dei vari agenti fisici, studiandone le modalità tecniche d'applicazione ed il meccanismo d'azione.

Ho limitato le mie osservazioni ai seguenti agenti fisici: radiazioni luminose e calorifiche mediante lampada tipo Sollux, radiazioni infrarosse, bagni ad aria calda, diatermia, radiazioni ultraviolette colla lampada a vapori di mercurio, ed in qualche caso, in cui predominavano i sintomi neuritici, ho applicato la galvanizzazione positiva isolata od associata ad altri sussidi fisioterapici. La mia statistica comprende 42 malati, quasi tutti affetti da nevralgie del plesso brachiale, unilaterali o bilaterali, qualche raro caso da neurite. L'esposizione dei casi clinici, limitata per ragioni di spazio e per evitare inutili ripetizioni ad una descrizione riassuntiva del quadro sintomatologico, dell'evoluzione clinica e della terapia, verrà posta in appendice al lavoro.

Risultati terapeutici e loro discussione. — I risultati terapeutici, che emergono dall'osservazione della casistica di 42 malati, sono esposti dal seguente quadro sinottico:

	Nevralgia brachiale			
	Guariti	Migliorati	Invariati	Totale
Diatermia	9 (52,9 %)	5 (29,4 %)	3 (17,6 %)	17
Raggi ultravioletti	6 (75 %)	2 (25 %)	—	8
Sollux, archetto con lampade e raggi infrarossi	5 (25 %)	3 (15 %)	12 (60 %)	20
Galvanizzazione	2 (50 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	4

La somma dei malati, nella tavola sopra esposta, appare superiore alla cifra reale dei casi trattati, in quanto parecchi di essi furono sottoposti successivamente a due trattamenti fisioterapici, essendosi il primo dimostrato inefficace. Un caso (6°) in cui contemporaneamente venne praticata l'irradiazione con raggi infrarossi e la termopenetrazione ed in cui si ottenne la guarigione clinica, non è stato contemplato agli effetti statistici per l'impossibilità di attribuire all'uno od all'altro degli agenti fisici, simultaneamente usati, il risultato terapeutico conseguito. Al contrario, casi con esito negativo, anche se aggrediti con molteplici mezzi fisioterapici, sia contemporaneamente che successivamente, sono stati tutti considerati nella statistica.

Osservando la nostra tabella si rileva subito un dato di fatto ben evidente: la percentuale di guarigioni e miglioramenti nei casi trattati con la diatermia o con i raggi ultravioletti è di gran lunga superiore alle percentuali corrispondenti otttenute colle radiazioni calorifiche, colle radiazioni ultrarosse e coi bagni ad aria calda. Questa constatazione acquista rilievo anche maggiore se

si considera, come risulta dalla lettura della casistica, che qualche caso di nevralgia brachiale, dimostratosi ribelle di fronte al trattamento colle radiazioni luminose ed infrarosse, si giovò successivamente delle applicazioni diatermiche o dei raggi ultravioletti; non solo, ma vale porre in luce anche il fatto che 3 dei 5 casi, che la statistica dimostra guariti in seguito alle applicazioni luminose od infrarosse, furono sottoposti a quella particolare varietà di trattamento, che ho denominato massaggio sotto la lampada e che ho illustrato in altro luogo (Farneti: *Il massaggio sotto la lampada*). Effettivamente questo metodo, che ricorda il massaggio sotto la doccia e che mi fu da questo per analogia suggerito, ha non poco valore nell'ovviare le esacerbazioni dolorose, così frequenti dopo le applicazioni di calore, e nel contribuire al ripristino dell'integrità anatomica e funzionale della regione ammalata.

Il numero dei casi trattati con la galvanizzazione positiva è invero molto esiguo, in quanto si è data la preferenza a questo metodo, allorchè nella sindrome nevralgica erano presenti o prevalevano disturbi motori ed alterazioni della sensibilità sì da rendere giustificata la diagnosi clinica di neurite e di conseguenza la scelta di un mezzo fisioterapico che fosse, ad un tempo, sedativo del dolore ed eccitatore del trofismo della fibra nervosa. Ma l'esiguo numero dei casi non permette di elaborare ulteriori considerazioni.

Preme piuttosto volgere l'attenzione ai soggetti trattati con la corrente diatermica e colle radiazioni ultraviolette. Già alcune osservazioni emergono dal quadro sinottico riportato, ma le più importanti e le più interessanti, come vedremo in seguito, sorgono dalla considerazione del quadro clinico e del substrato patogenetico della sindrome nevralgica in rapporto al tipo di trattamento fisioterapico caso per caso istituito. Oltre al dato, sopra illustrato, della maggior efficacia della diatermia e dei raggi ultravioletti nei confronti delle radiazioni luminose od infrarosse, si può constatare anche nei casi trattati con i raggi ultravioletti, nei confronti con quelli sottoposti a trattamento diatermico, una maggior percentuale di guarigioni ed un'assoluta mancanza di casi negativi. A questi due fatti però non si ritiene di dover attribuire una grande importanza, in quanto, mentre il secondo di essi, l'assoluta mancanza di insuccessi nei malati trattati con i raggi ultravioletti, è con tutta probabilità riferibile al minor numero di casi, il primo fatto, oltre ad essere pur esso infirmato dalla ragione testè detta, è ancor più sminuito, nel suo valore, dalla considerazione che le sindromi nevralgiche sottoposte alla azione della luce ultravioletta erano clinicamente e patogeneticamente tutt'affatto diverse da quelle sottoposte all'azione delle correnti diatermiche. Ed infatti, mentre in tutti i casi, trattati con l'irradizione ultravioletta, non fu possibile mettere in evidenza alcun fattore eziologico ben definito e l'affezione veniva pertanto classificata in quel gruppo di nevralgie, nelle quali si ritiene che il processo morboso prende origine da primitive alterazioni del tronco nervoso periferico o dei suoi rami, nevralgie dette perciò essenziali o primitive, nel maggior numero di casi del secondo gruppo, in quello cioè sottoposto a trattamento diatermico, a base della sindrome nevralgica era dimostrabile clinicamente e radiologicamente una lesione artritica di tipo deformante della colonna cervicale. Tutte le altre lesioni organiche, che possono essere responsabili dell'insorgenza di forme morbose nevralgiche e che non sono suscettibili d'intervento fisioterapico, come morbo di Pott cervicale, costole sopranumerarie, aneurisma dell'aorta, tumori, affezioni dell'articolazione sca-

polo-omerale, ecc., sono state accuratamente escluse dalla mia casistica mediante i sussidi diagnostici attualmente in nostro possesso.

Adunque il dato di fatto più saliente e più interessante che emerge dall'esame della nostra casistica, è il seguente: *ottimi risultati terapeutici nelle nevralgie del plesso brachiale sono stati ottenuti, trattando le forme essenziali o primitive coi raggi ultravioletti e le forme secondarie ad artrite della colonna cervicale colla diatermia.*

È bene a questo punto intendersi sul significato delle designazioni di nevralgie essenziali o primitive o idiopatiche. Esse sono usate per significare che la nevralgia trova la sua ragione d'essere in alterazioni umorali od istologiche degli elementi nervosi, fibre o cellule del nervo; queste denominazioni indicano semplicemente, come dice il Pitres, che queste forme nevralgiche, in opposizione alle nevralgie sintomatiche, sono determinate da fattori morbigeni o noxae che incidono primitivamente sul ganglio nervoso o sui suoi rami. Clinicamente queste forme si presentano per lo più da un lato solo, con manifestazioni dolorose che si dipartono dalla fossa sopraclavicolare o dalla fossa sopraspinosa, scendendo lungo l'arto superiore fino alla punta delle dita; i riflessi sono quasi sempre normali, rare volte attutiti; non vi sono concomitanti dolori in corrispondenza della regione nucale, nè limitazioni dei movimenti del capo e della colonna cervicale; ogni indagine clinica, diretta a svelare la presenza eventuale, di noxae generali o locali, dà esito negativo. In queste nevralgie brachiali idiopatiche si è agito con i raggi ultravioletti a dose eritematosa, seguendo il concetto di portare in seno alla fibra nervosa una profonda azione revulsiva e risolvente.

Le forme nevralgiche secondarie a lesioni artritiche, per lo più di tipo deformante, della colonna cervicale, sono più spesso bilaterali e sono determinate da dolori che si dipartono dalla regione occipitale e dalla regione nucale, per irradiarsi poi alle spalle ed agli arti superiori; vi è sovente rigidità più o meno spiccata nel segmento osseo cervicale, che limita la mobilità del capo e la rende vivamente dolente; la radiografia dimostra la presenza, nella colonna cervicale, di lesioni artritiche deformanti, come sono l'aspetto a diabolo dei corpi vertebrali, le produzioni osteofitiche, ecc. In queste sindromi nevralgiche brachiali secondarie a processi artritici del segmento cervicale vertebrale si è data la preferenza alla cura con le correnti diatermiche, portate in profondità sulle parti ossee cervicali, nell'intento precipuo di agire e sulle lesioni ossee artritiche e sui tronchi nervosi nel loro passaggio attraverso i forami di coniugazione.

Tecnica delle applicazioni fisioterapiche. — Veniamo ora a descrivere le particolarità tecniche dei vari procedimenti fisioterapici, da noi usati nella cura delle nevralgie del plesso brachiale. Come si dirà più innanzi un'innovazione è stata portata nel trattamento diatermico, in quanto la frequente constatazione di lesioni artritiche della colonna cervicale, responsabili della sindrome nevralgica, mi ha indotto a studiare ed a introdurre nell'applicazione diatermica una variante, che l'esperienza ha dimostrato razionale ed efficace. Per quanto riguarda la tecnica degli altri metodi fisioterapici usati, sarò breve, non essendomi di molto scostato dalle comuni norme, a tutti note.

Nelle applicazioni termo-fototerapiche ho dato la preferenza alla lampada tipo Sollux, con filamento di tungsteno immerso in atmosfera di azoto, 1000 Watt, 2000 candele, oppure ad archetti con lampadine elettriche a filamento

di carbone; sedute quotidiane di 34-40 minuti; serie di 10-20 applicazioni.

Per le irradiazioni infrarosse ho usato la stessa lampada Sollux munita di schermo rosso; distanza 50 cm.; durata di 30-40 minuti; sedute quotidiane od anche biquotidiane; serie di 15-20 applicazioni.

Per il trattamento di alcuni casi di neurite del plesso brachiale ho scelto il bagno idroelettrico locale, con polo positivo in corrispondenza della cellula in cui veniva immerso il braccio ammalato e con grande placca negativa al dorso, in corrispondenza dello spazio interscapolare; sedute di 20-30 minuti con intensità variabile da 30-50 ma.

I raggi ultravioletti sono stati portati nelle zone di riferimento doloroso con dosi eritematose, ottenendo spiccati eritemi, senza però mai raggiungere la vescicazione. La irradiazione veniva alternativamente applicata su vari campi circoscritti — regione sopraspinosa e sopraclavicolare, regioni esterne ed interne del braccio e dell'avambraccio — ripetendo la dose nella stessa sede dopo la scomparsa del primo eritema. In genere si dimostrarono sufficienti due irradiazioni a dose eritema per ciascun campo, ma in qualche caso bastò anche una sola applicazione.

Nel trattamento diatermico delle nevralgie brachiali secondarie a lesioni artritiche della colonna cervicale, ho cercato di applicare un metodo che permettesse di portare la maggior quantità di corrente diatermica in seno alle parti ossee del segmento cervicale, ai forami di coniugazione ed alle zone paravertebrali. Se si consulta la letteratura, si constata che vari sono i sistemi tecnici suggeriti nella cura diatermica delle nevralgie brachiali in genere. Il Bordier, nel suo classico trattato, consiglia due metodi: il primo consiste nell'applicare in corrispondenza della regione cervicale un elettrode della superficie di 12 × 15 cm. circa, mentre il secondo elettrode è formato da una piastra di varia grandezza su cui il malato pone l'avambraccio e la mano distesa; si fa passare una corrente di 300-500 ma. per 12 minuti. Il secondo metodo diversifica dal precedente, perchè considera, come elettrode attivo, una piccola piastra, la quale viene applicata con una pressione abbastanza forte sui molteplici punti dolorosi del tragitto nervoso; si lascia l'elettrode in ogni punto per un tempo breve e si raggiunge un massimo d'intensità di 500-800 ma. Questo secondo procedimento non è scevro di pericoli, poichè, data la piccola superficie dell'elettrode attivo, non è raro produrre qualche scottatura; inoltre, come pone in rilievo il Kowarschik, il trattare soltanto od a preferenza singoli punti del nervo, che di solito corrispondono ai punti particolarmente accessibili alla pressione, deve essere considerato insufficiente, in quanto l'applicazione diatermica deve estendersi a tutto il territorio di distribuzione del nervo. Questa obbiezione però, a nostro modo di vedere, ha valore soltanto nel caso particolare delle nevralgie idiopatiche, chè altrimenti è assai più razionale portare l'azione delle correnti diatermiche laddove è insita l'alterazione responsabile della manifestazione nevralgica, concetto che ci ha guidato nell'esperimentare la varietà di tecnica da noi introdotta.

Il Kowarschik, oltre a consigliare il primo metodo del Bordier, nell'intento di sottoporre tutto il nervo all'azione del calore diatermico, ritiene utile e consigliabile la seguente modalità di tecnica: un elettrode mediano al braccio è collegato ad un polo, mentre altri due elettrodi, uno alla spalla ed uno all'avambraccio, sono collegati con un diramatore all'altro polo; la corrente può raggiungere l'intensità di 1,5 Amp.; avere l'avvertenza di porre gli elettrodi sulla superficie estensoria per evitare che la corrente, seguendo il de-

corso dei grossi vasi, produca sovrariscaldamento nella piega del gomito e nell'ascella. Ma effettivamente, a meno di non usare in corrispondenza del braccio un grande elettrode, il che non è sempre fattibile per lo scarso volume e la forma cilindrica di questo segmento corporeo, si può ricadere nell'errore obbiettato al Bordier, cioè di localizzare la corrente soltanto in un tratto limitato del decorso dei tronchi nervosi, in quanto i due elettrodi collegati al diramatore vengono a costituire l'elettrode indifferente e l'elettrode al braccio diventa il polo attivo, ove si concentra la massima parte della corrente diatermica. Lo Zanelli è l'Autore, che maggiormente si è avvicinato al metodo, da noi ritenuto razionale ed utile; egli infatti consiglia, nell'intento di agire sul plesso brachiale, di porre un'elettrode grande sotto la nuca e due elettrodi ad anello in corrispondenza delle braccia; per lo scopo voluto, che è quello di diatermizzare il plesso brachiale, tale disposizione degli elettrodi è, senza dubbio, ottima, poichè le linee di afflusso diatermico hanno un decorso parallelo a quello dei tronchi nervosi e si concentrano specialmente in corrispondenza del cavo ascellare e della fossa sottoclavicolare; ma, anche con questo metodo, non si può portare una grande quantità di calore diatermico in corrispondenza del segmento cervicale della colonna.

Per raggiungere questo scopo ho introdotto la seguente varietà di tecnica, molto semplice, ma che l'esperienza mi ha dimostrato assai più efficace degli altri metodi sopradescritti. L'ammalato, seduto sopra un lettino da massaggio con la spalliera rialzata, appoggia il dorso alla spalliera medesima; in corrispondenza del segmento cervicale della colonna si pone un elettrode, di forma rettangolare, della superficie di 8 × 12 cm. circa, disposto con il suo lato più lungo in direzione trasversale, adattato alla forma ed alle dimensioni della regione nucale e mantenuto ad essa fisso ed aderente mediante un cuscinetto di sabbia sovrapposto; nelle veci del cuscinetto si può utilizzare una benda elastica, alquanto larga, che incrociandosi innanzi al collo passa coi due capi sotto le ascelle ed è annodata al dorso; questo elettrode nucale, che viene a costituire l'elettrode attivo, è collegato ad un polo dell'apparecchio. Altri due elettrodi, di forma pure rettangolare e della superficie di 9 × 18 cm. circa, vengono disposti ad anello in corrispondenza del 3° medio del braccio, uno per ogni lato e collegati con un diramatore all'altro polo dell'apparecchio; essi, in ragione della somma delle loro superfici, che è assai più grande dell'elettrode nucale, vengono a costituire l'elettrode indifferente. Con tale disposizione degli elettrodi, dalla metà del braccio, d'ambo i lati, partono due fasci di corrente, che vanno a congiungersi in corrispondenza del segmento nucale, laddove è posto l'elettrode attivo e laddove appunto, nei casi ove sono presenti alterazioni artritiche della colonna cervicale, si desidera ottenere la maggior quantità di calore diatermico. Questo metodo è applicabile, non soltanto nelle nevralgie bilaterali, ma anche nelle unilaterali, in quanto ponendo un elettrode anche al braccio sano, si ottiene una più uniforme diffusione della corrente diatermica in corrispondenza della colonna cervicale. Esso è, secondo la nostra esperienza, indicato e razionale quando si sospetti o sia stata accertata, a fondamento della sindrome nevralgica, una lesione artritica della colonna cervicale. Dalla nostra casistica infatti appare che i casi guariti presentavano tutti, eccettuato uno solo, una nevralgia brachiale da artrite cervicale e che dei 5 casi con miglioramento 3 s'inquadravano pure nelle nevralgie brachiali secondarie a lesioni artritiche della colonna cervi-

cale; dei 3 casi negativi mentre uno di essi con spondilosi deformante della colonna cervicale aveva in corso una pratica medico-legale, la quale infirmava il valore statistico del caso stesso, i rimanenti due casi rientravano nel quadro delle nevralgie brachiali essenziali, il che potrebbe avvalorare ancor più gli ottimi risultati ottenuti con il trattamento diatermico cervicale nelle forme secondarie.

Meccanismo d'azione della diatermia e dei raggi ultravioletti. — Se si passa ora a considerare il meccanismo d'azione dei due più importanti agenti fisici, da noi usati a scopo terapeutico nelle nevralgie brachiali, vale a dire la diatermia nelle forme secondarie a processi osteoartritici della colonna cervicale ed i raggi ultravioletti nelle forme primitive idiopatiche, si constata che, mentre il meccanismo d'azione della diatermia ci appare sufficientemente chiaro, il modo d'azione delle radiazioni attiniche richiede una analitica disamina in ragione dei complessi ed in parte oscuri fattori che possono entrare in causa.

Nell'interpretazione dell'azione terapeutica, esplicata dalle correnti diatermiche nel trattamento dei processi artritici della colonna cervicale, oltre l'osservazione empirica di analoghi risultati ottenuti con la diatermopenetrazione nelle affezioni artritiche diffuse a tutto il sistema osteo-articolare o localizzate a qualche segmento di esso, ci sorreggono anche le nozioni ormai acquisite sugli effetti che il calore profondo esercita sui processi cronici di tipo infiammatorio o degenerativo, cui vanno incontro con tanta frequenza le articolazioni. L'azione della diatermia nelle nevralgie brachiali secondarie a lesioni di natura artritica della colonna cervicale deve essere ricercata, oltre che nella proprietà analgesica specifica del calore diatermico, anche negli stimoli revulsivi e nelle modificazioni congestizie che le correnti ad alta frequenza producono in seno ai tessuti profondi. Il dolore nevralgico a distribuzione periferica trova la sua origine in alterazioni del foro di coniugazione, attraverso cui passano le radici nervose, che possono venire così interessate da processi locali ed inglobate in tessuti patologici. Colle correnti diatermiche si possono raggiungere queste sedi nascoste, modificando lo stato congestizio ed attivando il trofismo dei tessuti, in guisa da produrre un arresto nell'evoluzione del processo cronico e, nei casi iniziali, talora anche una regressione.

Diversamente stanno le cose qualora ci si accinge a studiare il meccanismo d'azione delle radiazioni ultraviolette a dosi eritematose nella cura delle nevralgie brachiali. Ed è a questo punto che, come è stato premesso all'inizio del lavoro, l'argomento acquista una più ampia estensione e si innesta al problema della terapia attinica delle nevralgie in genere. Abbiamo già accennato come la terapia ultravioletta a dose eritematosa sia stata largamente esperimentata da numerosi AA. (Lepsky, Fallex, Louste e Juster, Brounstein, Biancani, ecc.) nelle nevralgie in genere, con concorde parere sull'efficacia terapeutica da essa dimostrata; alcuni di questi osservatori hanno poi anche affrontato l'oscura questione del meccanismo d'azione, cercando di approfondirla o di chiarirla. Lo studio di questo problema però incontra non pochi e non lievi ostacoli, in quanto le nostre conoscenze sulle modificazioni patologiche cui va incontro la fibra nervosa nelle forme nevralgiche essenziali sono alquanto scarse ed incomplete. Si è già detto come per nevralgia essenziale od idiopatica si debba intendere, con il Pitres, quel processo nevralgico,

originato da cause che agiscono primitivamente sul ganglio nervoso o sui suoi rami È appunto a queste nevralgie essenziali, nevralgie dette anche *sine materia*, da molti negate, ma nelle quali l'esperienza clinica quotidiana ci dimostra come ogni nostro mezzo d'indagine sia insufficiente a svelarci qualche alterazione organica viscerale, responsabile della sindrome nevralgica, ed in cui perciò — a fortiori — è necessario ammettere una lesione primitiva delle fibre nervose periferiche, che noi vogliamo limitare lo studio critico interpretativo dell'azione terapeutica dei raggi ultravioletti a dosi eritematose. Nelle nevralgie secondarie a lesioni viscerali, nelle algie da riferimento cutaneo degli stimoli dolorosi provocati da alterazioni anatomiche profonde è d'indubbio interesse lo studio del meccanismo d'azione degli agenti fisici alla luce delle moderne concezioni sulla fisiopatologia del dolore viscerale; ma a noi sembra che il tentativo di qualche Autore (Denier, ecc.) di considerare il trattamento con mezzi fisici delle algie in genere non intimamente dettato dalla conoscenza della causa, ma legato anche alla via nervosa, attraverso cui si propaga ai centri corticali la stimolazione adeguata, disconosca da un lato l'importanza del trattamento della causa stessa e dall'altro, per ciò che riguarda le nevralgie essenziali, si scosti alquanto dall'essenza della questione, che è quella d'indagare l'azione diretta ed indiretta degli stimoli fisici sulla fibra nervosa in preda al processo patologico.

Non perdendo perciò di vista l'aspetto fondamentale del problema, che è quello d'indagare l'influenza diretta ed indiretta delle stimolazioni fisiche, ed in particolare delle radiazioni ultraviolette, sulle fibre nervose periferiche del sistema di relazione, una delle ipotesi che ha più attratto l'attenzione dei ricercatori e che ha trovato molti sostenitori è quella che avvicina l'azione delle influenze fisiche alle modificazioni umorali prodotte dalle iniezioni di sostanze eterogenee. Questa concezione si riallaccia alle ricerche compiute, poco più di un decennio fa, da alcuni AA. e particolarmente dell'Ebbecke i quali, per spiegare il comportamento di alcune reazioni vascolari cutanee alle stimolazioni fisiche, la loro persistenza dopo il taglio dei nervi, le analogie della loro azione con alcune sostanze chimiche introdotte per via parenterale, tra le quali specialmente l'istamina, furono indotti a prospettare l'ipotesi che le azioni fisiche provochino la liberazione di prodotti del ricambio dei tessuti ad azione pituitrinica ed istamino-simile. La tesi ha trovato sostenitori numerosi negli ultimi tempi, specie per l'ampio sviluppo che ad essa hanno dato le ricerche del Lewis ed i suoi collaboratori, e Roch e Doin ad esempio, nell'interpretare il meccanismo d'azione nelle ventose cutanee, lo paragonano allo choc colloidoclasico che si manifesta nell'autoemoterapia, in quanto modificazioni colloido-chimiche dei tessuti potrebbero essere provocate non soltanto da liquidi estratti dall'organismo e poi reiniettati, ma anche da piccole quantità di sangue o di sierosità momentaneamente stravasate e di poi riprese in circolo. E del pari il Rosselet, avvicinando l'azione degli agenti fisici a questo meccanismo, non esclude l'ipotesi che le modificazioni cellulari, prodotte nella cute per l'influenza di condizioni molteplici, e fra queste le irradiazioni della luce, modificazioni che possono realizzarsi nel senso di una distruzione, di una lisi, di una disintegrazione delle proteine o nel senso di una ricostruzione, di una sintesi, come lo prova la formazione dell'ergosterolo irradiato, producono la elaborazione di prodotti, che, trasportati in circolo, eserciterebbero un'azione analgesica analoga a quella ottenuta con iniezioni di sostanze eterogenee.

Per diversi dati, quali i fenomeni generali che conseguono ad intense stimolazioni di ordine fisico, il fatto che stimolazioni in ogni distretto cutaneo sembra determinano crisi di secrezione gastrica (Kalk) e crisi emoclasiche (Worms), il fatto che alcune irradiazioni, come i raggi ultravioletti ed i raggi Röntgen, determinano variazioni regolatrici dell'eccitabilità neuro-vegetativa generale (Garrod, Biancani, Lucca e Reviglio, ecc.), il fatto che la liberazione per parte dei tessuti di sostanze istamino-simili sembra molto facile, essendosi ottenute manifestazioni pomfoidi per mezzo di una semplice stasi venosa (Lunedei e Giannoni), si può ritenere che in realtà le stimolazioni fisiche della cute, specie quando sono portate ad una certa intensità, possono determinare la liberazione di prodotti diffusibili del ricambio tissulare, capaci di provocare fenomeni generali. Ma se tutti questi criteri, in parte induttivi, in parte sorti da dati sperimentali, ci dimostrano accertata la genesi di modificazioni generali del ricambio cellulare, di uno choc umorale, come lo chiamano Sicard e Lichtwitz, a seguito di stimolazioni fisiche, meno avvalorata ci sembra l'importanza che a tali fenomeni si vuole attribuire nello spiegare l'efficacia terapeutica di tali mezzi fisici, in particolare delle irradiazioni ultravioletta nelle algie nervose. Infatti nello studio delle alterazioni di ordine umorale provocate dai raggi attinici nelle forme nevralgiche, non è stato sufficientemente indagato se *a latere* delle modificazioni generali del ricambio non si manifestino anche modificazioni dei tessuti locali nel territorio di irradiazione dolorosa, sia di ordine diretto che di ordine riflesso. Una prova esperimentale decisiva, a nostro vedere, sulla importanza dell'azione terapeutica dello choc umorale, si potrebbe ottenere, irradiando territori cutanei distanziati dalla zona dolorosa, ad esempio, irradiando in una nevralgia brachiale la cute degli arti inferiori. Questo dato sperimentale, se ben ci risulta, non è stato ancora cercato, e ne comprendiamo facilmente gli ostacoli di indole pratica, contro i quali noi stessi abbiamo combattuto inutilmente, in quanto il malato di nevralgia dell'arto superiore si rifiuta a lasciarsi irradiare l'arto simmetrico sano o gli arti inferiori.

Stando così le cose, era razionale che la ricerca venisse indirizzata ad investigare le modificazioni che si verificano localmente nei tessuti nevralgici irradiati ed un valido contributo, a questo proposito, è stato portato da una serie di interessanti esperienze del Brounstein ed allievi. Il Brounstein ritiene che le modificazioni considerevoli e costanti della circolazione dei tessuti cutanei, sottoposti all'irradiazione ultravioletta, le quali si manifestano clinicamente coll'eritema, siano riflesse attraverso le vie simpatiche sulla circolazione dei vasi nutritivi del nervo. I dati sperimentali, su cui il Brounstein appoggia la sua tesi, sono emersi da ricerche capillaroscopiche eseguite dagli allievi Bykhowskaya e Katznelson su pazienti con sindromi nevralgiche, nell'intento da un lato di esaminare lo stato della circolazione nel territorio nevralgico e dall'altro di osservare le eventuali variazioni circolatorie, apportate dalle diverse stimolazioni fisiche, in particolare dalle irradiazioni ultraviolette. Le osservazioni di questi ricercatori segnalano nettamente nei nevralgici un'ischemia locale e, a tratti, la presenza di dilatazioni varicose, che si riscontrano più spesso nelle parti venose dei capillari. Essi inoltre hanno constatato che i mezzi fisici operano nei nevralgici la regressione della ischemia e la riduzione di numero od anche la scomparsa dei suddetti piccoli aneurismi, provocando un'iperemia arteriosa ed aumentando la capilla-

rizzazione del tessuto cutaneo (la così detta « mobilitazione dei capillari di riserva »). Tali fenomeni decorrerebbero parallelamente al miglioramento e alla guarigione della sindrome nevralgica e verrebbero determinati più costantemente e più rapidamente dalle radiazioni ultraviolette.

Infine, sempre in rapporto allo studio delle azioni locali prodotte dalla luce ultravioletta nelle fibre nervose, meritano un cenno le recentissime esperienze compiute da Audiat e Fessard sulle modificazioni funzionali del nervo sciatico della rana, sottoposto all'irradiazione ultravioletta. Da queste ricerche sarebbe emersa la dimostrazione di un'azione diretta sull'estremità dei rami nervosi raggiunti dall'irradiazione, azione che si manifesta con una diminuzione dell'eccitabilità, che può giungere financo alla ineccitabilità totale.

Da quanto si è esposto appare evidente come di fronte alla teoria dello choc umorale, provocato dall'elaborazione di prodotti cellulari per azioni esplicate dalle radiazioni ultraviolette sul ricambio dei tessuti cutanei, venga a porsi una più recente e più fondata concezione, la quale pone a base del processo nevralgico, che ha colpito la fibra nervosa delle alterazioni istopatologiche sotto forma di modificazioni circolatorie dei vasi nutritizi del nervo stesso, modificazioni che sarebbero corrette e soppresse dalle irradiazioni ultraviolette a dosi eritematose, attraverso stimoli condotti per via riflessa. Questa ipotesi è sorretta ed avvalorata da dati sperimentali, che mancano alla teoria dello choc umorale, la quale è stata proposta in base all'analogia che presentano alcuni fenomeni generali prodotti dalle radiazioni attiniche con i fenomeni che si verificano in seguito all'introduzione nell'organismo di sostanze eterogenee (proteinoterapia, autoemoterapia, ecc.). Manca sopratutto alla teoria dello choc umorale il dato che affermi che la benefica influenza delle radiazioni ultraviolette nelle algie nervose sia dovuta alla ripercussione sulla fibra nervosa delle modificazioni umorali generali prodotte nell'organismo. Pertanto, allo stato attuale delle nostre odierne conoscenze, si può ritenere che l'azione locale, provocata dai raggi ultravioletti per via riflessa sulle fibre nervose periferiche costituisca il meccanismo più importante e più accettabile nell'interpretazione degli effetti terapeutici, da tali agenti esplicati nelle affezioni nevralgiche; l'azione generale umorale può essere considerata come adiuvante per le proprietà regolatrici che essa è in grado di esercitare sull'equilibrio neurovegetativo, sovente deviato dalla norma nei processi patologici del sistema nervoso periferico.

CASISTICA.

Caso I. — B. E., anni 44. Da 5 mesi lamenta dolori alla nuca con irradiazioni alla spalla ed al braccio di destra. Il dolore è pressochè costante con crisi di esacerbazione specialmente di notte, nel calore del letto, od immergendo il braccio nell'acqua fredda. Sono dolenti alla pressione digitale i punti paravertebrali cervicali di destra, particolarmente gli inferiori, il punto di Erb, il nervo radiale nella doccia di torsione ed il nervo mediano nella regione flessoria del gomito, a destra. Pure dolenti i movimenti di flessoestensione del capo. Riflessi tendinei simmetrici, reazioni elettriche normali, Wassermann ed urine negative. L'indagine radiografica della colonna cervicale mette in evidenza una lieve alisteresi dei corpi vertebrali, che appaiono pure un poco deformati; regolari gli spazi intervertebrali.

Diagnosi: nevralgia del plesso cervico-brachiale di destra con lievi fatti di spondilisi deformante della colonna cervicale. Data l'inefficacia delle cure medicamentose, praticate per 5 mesi, viene sottoposta a trattamento fisico, sotto forma, in primo tempo, di bagni ad aria calda in corrispondenza della nuca, della spalla e del braccio. Dopo 8 sedute, persistendo immodificato lo stato subbiettivo ed obbiettivo della paziente, s'inizia la dia-

termia della colonna cervicale e del plesso brachiale, e dopo 3 sedute notasi uno spiccato miglioramento, in quanto i dolori sono diminuiti per intensità e frequenza; dopo 5 sedute i dolori sono dileguati quasi completamente, residuando soltanto un modico senso di pesantezza all'arto superiore destro.

Caso II. — V. D., anni 36. Da 4 anni soffre di dolori, a tipo trafittivo ed urente, che a partire dalla regione cervicale si propagano lungo l'arto superiore destro fino al polso. La sindrome dolorosa, all'inizio rara ed intermittente, si è fatta da qualche mese molto più persistente e violenta e si accompagna a sensazioni di formicolio e di pesantezza all'arto. La colonna cervicale non è rigida, nè dolente nella sua mobilizzazione; al contrario dolenti all'esplorazione palpatoria appaiono il punto di Erb a destra ed i punti di repere del mediano d. al gomito ed al polso. Negativo l'esame obbiettivo generale, negativi gli esami complementari, tra cui la radiografia della colonna cervicale. Dopo 8 applicazioni di raggi infrarossi alla nuca ed al braccio d. la sindrome dolorosa si attenua gradatamente e lentamente; dopo 20 sedute il miglioramento è notevole pur essendo più subbiettivo che obbiettivo, in quanto la sensibilità alla pressione nei punti di repere nervosi del braccio è ancora spiccata

Caso III. — T. E., anni 54. Presenta da un mese dolori all'arto superiore sin., dalla radice dell'arto fino alla punta delle dita, sia anteriormente che posteriormente. La forza bruta è alquanto diminuita, particolarmente nell'atto di prensione e di chiusura della mano a pugno. Mobilità passiva dell'arto integra; riflessi simmetrici a quelli del lato sano; esami complementari negativi.

Diagnosi: nevralgia brachiale sin. Pratica il bagno di luce locale con massaggio e dopo 8 sedute subentra uno spiccato miglioramento, che è ancora più palese dopo 15 sedute; i dolori sono pressochè scomparsi e la forza bruta si è ripristinata completamente.

Caso IV. — B. Z., anni 26. Da circa un anno soffre saltuariamente di dolori all'arto superiore di destra accompagnati da sensazioni paraestesiche a tipo di formicolio in corrispondenza dei polpastrelli delle dita della mano. La funzionalità e la sensibilità dell'arto è normale, non si notano ipotrofie; la pressione risveglia dolore sul punto di Erb, in un punto centrale della massa muscolare deltoide e sul nervo mediano al gomito. L'esame radiografico della colonna cervicale ha messo in evidenza un certo grado di rigidità vertebrale, senza altri fatti particolarmente degni di nota. Negativi gli esami complementari.

Diagnosi: nevralgia brachiale d. Viene sottoposta ad irradiazioni luminose con lampada Sollux e dopo 15 sedute tralascia la cura avendo ottenuto un sensibile miglioramento, non però la totale scomparsa dei dolori. Si ripresenta dopo 20 giorni, lamentando una riaccensione dei soliti disturbi, per cui si praticano nuovamente 15 applicazioni di bagni di luce locali, che attutiscono la fenomenologia dolorosa, senza però dileguarla del tutto. Dopo altri 15 giorni la paziente si ripresenta per la terza volta, ancora in preda ad una crisi nevralgica. S'inizia allora il trattamento diatermico e dopo 8 sedute si osserva un notevole miglioramento, che si fa sempre più spiccato fino ad ottenersi, dopo 15 applicazioni, una completa regressione dei disturbi. La dolorabilità dei punti di Valleix è pure molto attutita. Ci consta che da due anni non ha più disturbi.

Caso V. — S. A., anni 42. Ha sofferto in passato di nevralgia intercostale e di nevralgia del quinto paio. Da due anni lamenta, di tanto in tanto, dolori e parestesie in corrispondenza di ambedue le regioni cervicali ed in corrispondenza del gomito d., specialmente nel suo lato interno. Questi dolori sono particolarmente intensi di notte, nel caldo delle coperte; la palpazione è molto dolente nel punto di Erb, bilateralmente, e sui tronchi nervosi del braccio d. nei punti di affioramento; non si riscontrano alterazioni della temperatura, della sensibilità e del trofismo; la mobilità degli arti superiori e della colonna cervicale è integra. Si praticano 5 sedute di raggi infrarossi e 5 di diatermia senza alcun vantaggio.

Caso VI. — T. G. Da due giorni è in preda a dolori violentissimi, parossistici, in corrispondenza della regione nucale sin. Quivi sono fortemente dolenti i punti paravertebrali cervicali. Pratica 4 sedute di diatermia alla colonna cervicale, alternate con 4 applicazioni di radiazioni infrarosse, ed ottiene una completa scomparsa della sindrome dolorosa.

Caso VII. — N. A., anni 31. Da un anno circa lamenta una diminuzione progressiva della forza dell'arto superiore d., accompagnata da dolori trafittivi e da senso di freddo. L'arto superiore d. appare, in toto, più sottile del sin., sono dolenti alla pressione i punti di repere del mediano e del radiale al braccio; l'esame elettrico dimostra una modica ipoeccitabilità galvanica e faradica senza segni di reazione degenerativa; i riflessi sono simmetrici; la radiografia della colonna cervicale ha messo in evidenza i segni di un'artrite osteofitica.

Diagnosi: nevralgia brachiale d. da spondilosi deformante della colonna cervicale. Alterna le irradiazioni locali luminose col bagno galvanico positivo, praticando complessivamente una trentina di applicazioni, ma non è dato ottenere alcun miglioramento.

Caso VIII. — C. I., anni 48. Da 4 mesi circa soffre di dolori continui e sordi alla regione nucale, alla spalla destra ed a tutto l'arto superiore destro, accompagnati da sensazioni tormentose di formicolio e di bruciore in corrispondenza delle dita della mano d. Dolenti alla pressione le zone paravertebrali cervicali ed i tronchi nervosi dell'arto superiore d. nelle sedi di Valleix; aspetto morfologico e funzionalità delle articolazioni normali; l'indagine radiologica ha posto in evidenza lesioni artritiche del tipo di spondilosi deformante, particolarmente evidenti a carico della quinta e sesta vertebra; negativi gli esami complementari. Pratica alcune irradiazioni colla lampada Sollux, ma senza alcun vantaggio; s'inizia il trattamento diatermico della colonna cervicale e dei plessi cervico-brachiale, e dopo poche applicazioni si ottiene un sensibile miglioramento, che dopo 20 sedute è spiccatissimo. Persiste soltanto un lieve senso di formicolio.

Caso IX. — A. M., anni 57. Ha sofferto, tre anni or sono, di dolori nevralgici al braccio destro. Da 3 mesi ha notato la ricomparsa dei dolori con parestesie e diminuzione della forza bruta. Obbiettivamente si riscontrano i sintomi di una sindrome nevralgica del plesso brachiale d.; negativo l'esame radiografico della colonna cervicale. Dopo 5 bagni di luce locali al braccio si constata un notevole miglioramento; le algie e le parestesie sono diminuite d'intensità e di frequenza.

Caso X. — F. A., anni 41. Presenta una sindrome nevralgica dell'arto superiore d., insorta durante il lavoro per cui il paziente pratica le cure a spese di una Società assicuratrice. L'esame radiologico della colonna cervicale mette in rilievo qualche nota deformante a carico dei corpi vertebrali; R. di Wassermann ed esami di urine negativi. Viene sottoposto ad irradiazioni locali luminose e massaggi senza alcun giovamento. Si pratica successivamente il trattamento diatermico, associandovi una serie di iniezioni di Atophanyl per via endovenosa, ma ogni intervento terapeutico sembra inutile. L'ammalato lamenta sempre la persistenza dei dolori, ma, trattandosi di un infortunio con in corso una questione medico-legale, questo risultato terapeutico può essere validamente infirmato.

Caso XI. — G. P., anni 64. Da circa 5 anni accusa saltuariamente dolori sordi con esacerbazioni parossistiche in corrispondenza della regione nucale e dell'arto superiore d. Presenta la colonna cervicale non rigida, ma dolente nei movimenti di flesso-estensione e di lateralità del capo; pure dolente è la pressione digitale sulle apofisi spinose della quinta, sesta, settima vertebra cervicale e sui fori di coniugazione allo stesso livello; sono anche dolenti i nervi mediano ed ulnare ed il punto di Erb, a destra. La radiografia della colonna cervicale dimostra un notevole grado di alisteresi con note deformanti in corrispondenza degli ultimi corpi vertebrali; R. di Wassermann negativa.

Diagnosi: sindrome nevralgica del plesso cervico-brachiale destro da spondilosi deformante della colonna cervicale. Sottoposto ad applicazioni di diatermia, dopo 10 sedute i dolori sono quasi completamente scomparsi; i movimenti del capo sono assai meno dolenti, così pure la palpazione sulle apofisi spinose delle vertebre cervicali, sui forami di coniugazione e sulle sedi elettive dei tronchi nervosi.

Caso XII. — B. U., anni 44. In passato ammalò di reumatismo articolare acuto. Da 20 giorni lamenta dolori alla regione nucale, sia spontanei che provocati dai movimenti del capo, con irradiazioni fino alla spalla sin. Notevole rigidità del tratto cervicale della colonna; movimenti di lateralità e di flesso-estensione del capo alquanto limitati per l'insorgenza di vivi dolori; dolenti tutte le apofisi spinose cervicali e, particolarmente, i fori di coniugazione ed i punti di Erb, d'ambo i lati; la lastra rivela altera-

zioni cospicue del tratto rachideo cervicale, che denotano malformazioni dei corpi vertebrali di tipo deformante, con sporgenze osteofitiche, che saldano fra loro alcuni dei detti corpi; nulla di particolare rilievo nel rimanente esame obbiettivo e nelle ricerche complementari.

Diagnosi: nevralgia cervico-brachiale bilaterale da spondilosi deformante cervicale. Dopo la terza seduta di diatermia inizia un graduale miglioramento che si fa ogni giorno più spiccato, fino a giungere, colla decima applicazione, alla totale regressione dei dolori, sia spontanei che provocati dai movimenti del capo.

Caso XIII. — B. O., anni 60. È affetto da parecchi anni da poliartrite cronica. Da due anni accusa dolori alla regione nucale, che si propagano alla metà sin. del viso, alla spalla ed al braccio dello stesso lato; i dolori, a carattere continuo sono, esacerbati da accessi parossistici, assai violenti, che si manifestano all'improvviso e si accompagnano a profusa secrezione lacrimale e nasale dal lato sin. e perdurano circa 24 ore. I movimenti attivi e passivi del capo suscitano vivi dolori in corrispondenza della nuca, che appare un po' rigida; la pressione sulle apofisi spinose cervicali e sulle masse muscolari paravertebrali corrispondenti, sul punto di Erb, sui punti del mediano e del radiale, d'ambo i lati, risveglia pure viva dolorabilità, più accentuata però a sin.; l'esplorazione radiologica del tratto cervicale della colonna vertebrale mette in evidenza un lieve grado di cifosi del tratto stesso ed i segni di spondilosi deformante a carico di tutti i corpi vertebrali.

Diagnosi: nevralgia cervico-brachiale bilaterale da spondilosi deformante della colonna cervicale. Dopo 5 sedute di diatermia alla regione cervicale, si nota una diminuzione progressiva del dolore, che è del tutto scomparso alla ventesima seduta.

Caso XIV. — G. F., anni 52. Contrasse la lue 25 anni or sono. Da 3 mesi ha dolori alla regione nucale; i dolori sono continui, diurni e notturni, e non hanno ceduto ai più svariati preparati antinevralgici. Articolazione scapolo-omerale integra nella sua morfologia e nella sua funzionalità; dolorabilità spiccata nei movimenti del capo ed alla pressione sulle masse cervicali paravertebrali di d., modica sui punti di Valleix del mediano e del radiale nel braccio d.; la radiografia rivela un modico schiacciamento dei corpi vertebrali, che tendono ad assumere l'aspetto a diabolo. Dopo due cicli di diatermia di 10 sedute ciascuno si ottiene una totale regressione delle sofferenze dolorose, sia subbiettive che obbiettive.

Caso XV. — P. A., anni 47. Da tre anni soffre, periodicamente, di dolori alla nuca con irradiazioni alla regione soprascapolare sin. ed al braccio sin. I dolori persistono per 15-20 giorni e sono separati da periodi intervallari di completo benessere della durata di 2-3 mesi; recentemente sono comparse delle parestesie alla mano sinistra. Duole il movimento di lateralità destra-sinistra e di flessione del capo; punto di Erb e nervi del braccio lievemente dolenti; R. di Wassermann negativa, urine negative; la radiografia dimostra soltanto un atteggiamento rigido del tratto cervicale, del resto rilevabile clinicamente.

Diagnosi: nevralgie cervico-brachiale sin. da probabile artrite cervicale in fase iniziale. Dopo 5 sedute di diatermia, i dolori alla nuca, sia spontanei che provocati dai movimenti, sono del tutto scomparsi ed il formicolio alla mano si è attenuato.

Caso XVI. — G. A., anni 31. Un mese fa venne sottoposta all'isterectomia totale. Subito dopo l'intervento si manifestò una paralisi dell'arto superiore sin. di tipo totale. Non può elevare il braccio, che ricade inerte ai lati del tronco, nè flettere l'avambraccio, nè chiudere con forza le dita della mano; ipotonia muscolare diffusa a tutto l'arto colpito con modica ipoeccitabilità galvanica e faradica. Pratica 20 sedute di corrente galvanica discendente, dopo le quali i movimenti dell'arto vengono compiuti integralmente, però con molta lentezza e fatica; si associa la faradizzazione e dopo poche applicazioni l'arto ha ripreso il suo trofismo e la sua tonicità normali.

Caso XVII. — N. P., anni 30. Da un anno soffre di dolori continui alla regione del gomito sin. con parestesie al 3° e 4° dito della mano sin. Da circa un mese il dolore si è fatto più vivo e si è propagato a tutto l'arto sup. sin., accompagnandosi a diminuzione della forza. Il gomito si presenta modicamente tumefatto nella sua regione flessoria, dolente in corrispondenza del punto di repere del mediano e del cubitale nella doccia olecranica; ipotonia muscolare diffusa senza modificazioni nel regime dei riflessi

e dell'eccitabilità elettrica. Dopo 15 sedute di massaggio sotto la lampada Sollux non ha più dolore, la forza è aumentata, la tumefazione è regredita, la dolorabilità provocata dei nervi è pure dileguata.

CASO XVIII. — M. C., anni 29. Comparsa di dolori e di paralisi di tipo radicolare superiore, all'arto superiore sin. dopo intervento ostetrico. Lieve ipoeccitabilità elettrica; non modificazioni dei riflessi. Dopo 10 applicazioni di corrente galvanica discendente il miglioramento è spiccatissimo; eleva il braccio lateralmente e compie normalmente la flesso-estensione dell'avambraccio; persistono però, quantunque attutiti, i dolori.

CASO XIX. — M. A., anni 24. Dodici giorni or sono intervento ostetrico con comparsa successiva di impotenza funzionale totale dell'arto superiore d., associata a dolore sordo e senso di pesantezza. Presenta una paralisi del plesso brachiale destro di tipo totale con masse muscolari ipotoniche ed ipotrofiche, riflessi osteo-periostei debolissimi, notevole ipoeccitabilità galvanica e faradica senza però segni di reazione degenerativa. Dopo 10 sedute di bagni idroelettrici locali con corrente galvanica discendente riesce a flettere l'avambraccio ed accenna il movimento di elevazione laterale dell'arto; dopo 30 sedute la funzionalità dell'arto è integra, i dolori sono quasi del tutto scomparsi.

CASO XX. — M. A., anni 40. Da 5 mesi dolori a tipo trafittivo all'avambraccio e mano di destra. Sono dolenti il punto di Erb, il mediano al gomito ed il radiale nella doccia di torsione, a destra. Dopo 20 irradiazioni luminose calorifiche si constata una guarigione clinica perfetta.

CASO XXI. — M. G., anni 58. Da un mese presenta dolori al braccio destro con parestesie alla punta delle dita ed impossibilità di elevare l'arto lateralmente. Dolente il punto di Erb, il radiale ed il mediano; mobilità passiva della articolazione scapolo-omerale integra; riflessi normali e simmetrici. Dopo 15 bagni elettrici di aria calda non si nota alcun miglioramento; dopo 5 sedute di massaggio sotto la lampada Sollux il miglioramento è spiccotissimo e la paziente tralascia la cura.

CASO XXII. — Un anno fa ha sofferto di dolori all'arto superiore d., giudicati di natura nevralgica e scomparsi con applicazioni caldo-umide. Da due giorni accusa violenti dolori, a tipo trafittivo, alla regione nucale ed a tutto l'arto superiore s. Dolenti i movimenti del capo, dolente alla pressione l'apofisi spinosa della terza vertebra cervicale, dolenti pure il radiale ed il mediano. Dopo 5 sedute di bagni elettrici ad aria calda i dolori sono completamente dileguati.

CASO XXIII. — F. A., anni 31. Due anni fa ha sofferto di nevralgia all'arto superiore s. Da 25 giorni lamenta dolori alla nuca, che si diffondono lungo la spalla e l'arto superiore d. fino alle dita, ove si accompagnano a parestesie. Presenta una notevole rigidità nucale con riduzione dei movimenti attivi e passivi del capo; anche la mobilità del braccio è ridotta dall'insorgenza di vivi dolori; dolente alla pressione digitale le apofisi cervicali ed i tronchi nervosi del braccio destro R. di Wassermann negativa, urine negative; la radiografia della colonna cervicale dimostra la scomparsa della lordosi fisiologica di questa regione, con una certa tendenza alla cifosi; a livello della quinta e sesta vertebra cervicali si riscontrano segni spiccati di spondilosi deformante.

Diagnosi: nevralgia cervico-brachiale destra da spondilosi cervicale. Dopo la prima applicazione di diatermia si nota una esacerbazione dei dolori, però molto fugace, e dopo la quinta applicazione i dolori cominciano a regredire; dopo 20 sedute i dolori spontanei sono completamente scomparsi, mentre persistono ancora, quantunque assai meno spiccati, nei movimenti del capo.

CASO XXIV. — G. G., anni 52. Un anno fa ebbe per pochi giorni dolori alla nuca, di modica intensità. Da un mese lamenta forti dolori alla regione nucale, sia spontanei che provocati dai movimenti, con irradiazioni ad ambedue gli arti superiori, associati quivi a senso di formicolio e di intorpidimento. Il dolore si esacerba nei movimenti della testa e coi colpi di tosse. Sono dolenti tutti i movimenti del capo, tutte le apofisi spinose cervicali e la massa muscolare paravertebrale corrispondente; sono dolenti del pari i punti di Erb ed i tronchi nervosi del braccio, d'ambo i lati; l'esame radiologico della colonna cervicale ha messo in evidenza segni abbastanza spiccati di spondilosi deformante; esami complementari negativi.

Diagnosi: nevralgia cervico brachiale bilaterale da osteo-artrite cronica cervicale. Dopo 18 sedute di diatermia il miglioramento è notevole: meno frequenti e più lievi i dolori provocati dalla mobilizzazione del capo, meno dolenti i punti di repere nervosi alla palpazione.

Caso XXV. — C. G., anni 36. Parecchi anni or sono contrasse la lue, che cura intensamente tutt'ora. Da 15 giorni ha notato la comparsa di dolori all'arto superiore d. dalla radice alla punta delle dita, accompagnati quivi da parestesie; il dolore è sordo, continuo, profondo, a volte esacerbato da trafitture, specialmente di notte. Presenta una sindrome nevralgica senza rigidità cervicale, nè ipotrofie muscolari, nè alterazioni dei riflessi, della sensibilità e della eccitabilità elettrica, l'esame radiografico della colonna cervicale è negativo. Dopo 6 sedute di massaggio sotto la lampada Sollux inizia il miglioramento, dopo 15 sedute ogni disturbo è dileguato completamente.

Caso XXVI. — S. C., anni 65. È una vecchia artritica. Da 6 mesi ha dolori al braccio ed alla spalla destra. Sono dolenti i punti di repere nervosi del braccio d., esame delle urine negativo, esame radiografico della colonna cervicale senza alcun fatto degno di particolare rilievo.

Diagnosi: nevralgia brachiale destra. Dopo alcune sedute di diatermia lamenta una spiccata esacerbazione del dolore, per cui si sostituisce al trattamento diatermico il massaggio sotto la lampada, ma senza alcun risultato.

Caso XXVII. — R. A., anni 65. Tre anni fa ebbe a soffrire di nevralgia all'arto superiore d. curata con antinevralgici. Da 7 anni lamenta dolori alla regione latero-cervicale destra, alla spalla ed a tutto l'arto superiore di d. con parestesie alla mano. Obbiettivamente presenta una sindrome nevralgica del plesso brachiale destro, senza alterazione dei riflessi e del trofismo muscolare; la radiografia della colonna cervicale ha dato esito negativo; pratica bagni di luce locali, ma senza alcun miglioramento.

Caso XXVIII. — T. B., anni 41. Da 15 giorni, pare in seguito a causa perfrigerante, accusa dolori alla regione sopraspinosa s. con irradiazioni all'arto superiore s. Obbiettivamente si riscontra una sindrome nevralgica cervico-brachiale s. con indagine radiografica della colonna cervicale negativa. Dopo 10 sedute di diatermia si nota la totale scomparsa dei dolori.

Caso XXIX. — L. G., anni 75. Da 6 giorni presenta una sindrome nevralgica all'arto superiore d.; i dolori sono continui e si esacerbano di notte, nel caldo del letto; la colonna cervicale appare integra sia clinicamente che radiograficamente. Dopo 3 irradiazioni di raggi ultravioletti a dosi eritematose in corrispondenza della spalla e delle regioni esterne ed interne del braccio, si ottiene la completa regressione delle sofferenze.

Caso XXX. — Z. B., anni 36. Da 5 anni soffre periodicamente di dolori all''arto superiore d., a carattere trafittivo. Obbiettivamente: trofismo muscolare e riflessi normali, mobilità attiva e passiva dell'arto ben conservata, dolente il nervo mediano al gomito indolenti il radiale ed il cubitale; nulla alla colonna cervicale.

Diagnosi: nevralgia del mediano d. Dopo 10 sedute di diatermia si nota un scarsissimo miglioramento, in quanto i dolori sono ancora presenti ed abbastanza vivaci.

Caso XXXI. — F. A., da 5 giorni è in preda a violentissimi dolori all'orecchio d. ed alla metà destra del capo e del collo. Presenta un'otite media purulenta; incisa la membrana del timpano si ha un'abbondante fuoriuscita di pus, ma i dolori persistono. Dopo 3 irradiazioni eritematose di raggi ultravioletti al collo ed alla nuca, i dolori sono del tutto scomparsi.

Caso XXXII. — F. E., anni 30. Da 3 mesi ha dolori ad ambedue gli arti superiori ed alle regioni laterali del torace. Punto di Erb e nervo mediano al gomito dolenti bilateralmente; dolenti pure i punti di Valleix dei primi nervi intercostali, sia a destra che a sinistra; radiografia del tratto cervico dorsale della colonna negativa.

Diagnosi: nevralgia brachiale ed intercostale bilaterale. Viene sottoposto ad irradiazioni di raggi ultravioletti, a dosi eritematose, localizzate alle regioni esterne ed interne

del braccio, alle regioni sottoclavicolari, sopra e sotto spinose. Dopo le prime sedute i dolori al torace sono regrediti completamente, dopo 7 applicazioni sono pure molto attutiti i dolori al braccio.

Caso XXXIII. — G. M., anni 33. Da un mese presenta dolori alla regione nucale con irradiazioni lungo il braccio s. Obbiettivamente: sindrome nevralgica cervico-brachiale con radiografia negativa. Dopo 15 sedute di diatermia i dolori sono molto diminuiti ma non scomparsi del tutto.

Caso XXXIV. — G. A., anni 42. Da due anni soffre saltuariamente di dolori all'arto superiore d., con formicolii e senso di pesantezza. Obbiettivamente: sindrome nevralgica del nervo mediano d. Dopo 10 irradiazioni luminose associate a bagni di luce locali, i dolori sono ancora presenti e si esacerbano di tempo in tempo.

Caso XXXV. — T. M., anni 39. Da 15 giorni circa lamenta dolori alla nuca con irradiazioni a tutto l'arto superiore s., specialmente nelle sue regioni esterne. Di obbiettivo si rileva solo una dolorabilità del radiale nella doccia di torsione; colonna cervicale normale clinicamente e radiograficamente. Dopo 4 sedute di raggi ultravioletti a dosi eritematose, i dolori al braccio sono del tutto regrediti, mentre persistono lievi all'avambraccio.

Caso XXXVI. — G. A., anni 37. Da due anni ha dolori pressochè continui con alternative di remissioni e di esacerbazioni in corrispondenza dell'arto superiore d., dalla sua radice al polso. Ha praticato cure medicamentose, lampade luminose e fanghi senza risultato. Dolenti il mediano al gomito ed il radiale nella doccia di torsione, nulla alla colonna cervicale. Viene sottoposta a raggi ultravioletti a dosi eritematose; dopo 10 sedute si constata la scomparsa completa dei dolori.

Caso XXXVII. — V. I., anni 38. Da circa un anno lamenta saltuariamente dolori alla regione soprascapolare destra con propagazione fino al gomito d. Molteplici antinevralgici non hanno avuto successo. Presenta obbiettivamente una sindrome nevralgica del plesso brachiale d. con esame radiografico della colonna cervicale negativo. Pratica contemporaneamente 10 sedute di lampada Sollux e 10 iniezioni endovenose di Atophanyl senza risultato; si praticano allora 3 applicazioni di raggi ultravioletti a dosi eritematose in corrispondenza della regione soprascapolare d. ed un'applicazione in corrispondenza del braccio e si ottiene con tale procedimento una completa regressione della fenomenologia morbosa.

Caso XXXVIII. — Z. P., anni 64, 5 anni or sono soffrì di nevralgia all'arto superiore s. Da 15 giorni ha notato la comparsa di dolori al braccio s., associati a parastesie. Obbiettivamente: sindrome nevralgica del plesso brachiale s. Dopo 15 bagni di luce i dolori sono lievemente diminuiti mentre persistono invariate le parestesie.

Caso XXXIX. — F. E., anni 48. Da un anno circa accusa dolori all'arto superiore d. con periodi di remittenze e di recrudescenze. Dolenti i punti di repere del plesso brachiale destro. Dopo 10 bagni di luce locali notasi la persistenza immodificata dei dolori.

Caso XL. — B. Z., anni 45. Viene ricoverato in Clinica perchè lamenta dal 1928 dolori continui e ribelli ad ogni cura medicamentosa in corrispondenza di tutto l'arto superiore d. ed in corrispondenza della regione nucale. Il dolore ha carattere trafittivo. Obbiettivamente si riscontra una viva dolorabilità alla pressione della settima apofisi cervicale e dei tronchi nervosi del braccio d., nei loro punti di repere; R. di Wassermann negativa, urine negative; la radiografia della colonna cervico-dorsale ha messo in evidenza una rigidità con tendenza alla cifosi del tratto cervicale, mentre i corpi vertebrali presentano forme irregolari con disegno un po' sfumato, verosimilmente in rapporto con un processo di osteoartrosi deformante. Dopo 3 sedute di diatermia si constata una notevole diminuzione del dolore; viene dimessa dal reparto e continua la cura ambulatoriamente. Dopo 20 sedute si ottiene la scomparsa quasi completa dei disturbi; dopo un mese si ripresenta con la stessa sintomatologia, ma sono sufficienti 10 sedute di diatermia per far regredire ogni sofferenza; soltanto, di tanto in tanto avverte qualche fugace trafittura alla regione nucale.

CASO XLI. — B. G., anni 45. Lamenta da una settimana dolori alla nuca, alle regioni postero-laterali dell'emitorace s. ed all'arto superiore s. con spiccate parestesie. Obbiettivamente: sindrome nevralgica del plesso brachiale s.; la colonna cervicale è mobile come di norma ed indolente alla pressione; però la forzata estensione del capo risveglia vivo dolore; la radiografia della colonna cervicale non dimostra alterazioni ossee rilevanti, eccettuata una scoliosi di modica entità in corrispondenza delle prime vertebre dorsali; nulla di notevole all'apparato respiratorio. Pratica 10 bagni di luce al braccio ed alla nuca senza alcun giovamento, anzi nota una recrudescenza dei dolori; viene allora sottoposta all'azione dei raggi ultravioletti a dosi eritematose, localizzati in vari campi dell'emitorace s. e dell'arto superiore s. Dopo la terza applicazione i dolori sono diminuiti per frequenza ma non per intensità; riposa di notte e sta molte ore del giorno senza dolori; dopo la settima applicazione le sofferenze non sono dileguate completamente, però assai diminuite sia di frequenza che d'intensità.

CASO XLII. — B. E. È in cura presso l'Istituto di fisioterapia per una ischialgia sinistra. Riferisce che da circa 4 giorni ha notato la comparsa di dolori trafittivi alla regione soprascapolare s. con irradiazioni sino all'avambraccio s. Obbiettivamente si riscontra una sindrome nevralgica brachiale s. con colonna cervicale mobile ed indolente e di aspetto normale anche all'esame radiologico. Pratica 5 irradiazioni eritematose con la lampada a vapore di mercurio e nota la completa regressione dei dolori.

CONCLUSIONI.

Dall'osservazione clinico-terapeutica di 42 malati, affetti da nevralgia brachiale e sottoposti a trattamento fisioterapico, risulta:

1) Le correnti diatermiche ed i raggi ultravioletti possiedono un'azione terapeutica assai più efficace nei confronti dei raggi luminosi, dei raggi infrarossi, dei bagni di luce.

2) Gli ottimi risultati terapeutici, dimostrati dalla diatermia e dalle radiazioni attiniche, sono stati ottenuti, trattando le forme nevralgiche così dette essenziali con i raggi ultravioletti a dose eritematosa e le forme nevralgiche secondarie a osteoartrosi del segmento cervicale della colonna con la diatermia, portata direttamente sulle vertebre cervicali.

3) Per quanto riguarda il meccanismo d'azione dei raggi ultravioletti nella cura delle nevralgie brachiali, appare avvalorata l'ipotesi di uno stimolo riflesso, che modifica la circolazione dei vasi nutritizi del nervo e viene coadiuvato da un'azione generale di natura umorale.

RIASSUNTO.

L'A. ha esperimentato in 42 malati di nevralgia brachiale numerosi procedimenti fisioterapici e, precisamente, i raggi infrarossi ed ultravioletti, i bagni di luce e la diatermia. I migliori risultati terapeutici sono stati ottenuti con le applicazioni eritematose di raggi ultravioletti nelle nevralgie brachiali così dette essenziali od idiopatiche e con le applicazioni di diatermia cervicale nelle nevralgie brachiali secondarie ad osteoartropatie croniche deformanti del segmento cervicale della colonna.

L'A. ha inoltre introdotto una variante nella tecnica della diatermia della colonna cervicale e del plesso brachiale e infine, per ciò che riguarda l'interpretazione del meccanismo d'azione dei raggi ultravioletti a dose eritematosa nella terapia delle algie nervose periferiche, appoggia la teoria di una stimolazione riflessa coadiuvata da un'azione umorale secondaria.

BIBLIOGRAFIA.

PATRICK. J. A. M. A., 1917.
LERI. Journal méd. fr., avril 1924.
WILLIAMSON. British med. J., 7 giugno 1919.
MIDELTON. Ibid., 30 agosto 1919
CHAVANJ et FOIX. Journal de méd. et de chir. pratique, XCVI, 1925.
H. ROGER. XXXII Congresso degli alienisti e neurologi francesi, Anversa, luglio 1928.
H. ROGER, REBOUL-LACHAUX et BERTHÉLOT. Gaz. des Hôpitaux, n. 60, 1925.
ROCH. Riforma Medica, 21 dicembre 1929.
DEMETRESCU. *Physiothérapie des névralgie.* Thèse de Bucarest, 1929.
BOVERI. Riforma Medica, n. 48, 1929.
J. FALLEX. Thèse de Paris, 1927.
LEPSKY. V Congrès Int. de Physiothérapie, Liegi, 1930.
BROUNSTEIN. Ibid., Liegi, 1930.
LOUSTE e JUSTER. Soc. fr. de derm. et syphil., 7 juillet 1927.
LIST. Klin. Woch., 18 aprile 1931.
SCHAEFFER e BIANCANI. *Les agents physiques dans le traitement des maladies nerveuses.* Masson, Paris, 1932.
PITRES, VAILLARD, LAIGNEL-LAVASTINE. *Malattie dei nervi periferici e del simpatico.* Nuovo Trattato di Medicina e Terapia di GILBERT e CARNOT, 1925.
FARNETI. Rivista di Idrol. Clim. e Terapia Fisica, agosto 1931.
BORDIER. *Diathermie et Diathermothérapie.* Paris, Ed. Baillière, 1928.
KOWARSCHIK. *Diatermia.* Soc. Tip. « Leonardo da Vinci », Città di Castello, 1930.
ZANELLI. *Elementi di diatermoterapia.* Cappelli, ed., Bologna.
DENIER. Bull. Soc. rad. méd., giugno 1929.
EBBECKE. Pfl. Arch. f. d. g. Phys., Bd. CLXIX, 1917.
LEWIS. *Die Blutgefässe der menschlichen Haut und ihr Verhalten gegen Reize. Autorisierte Uebersetzung von* E. SCHILP. Karger S. Verlag, Berlin, 1928.
ROCH e DOIN. Revue méd. Suisse romande, avril 1923.
ROSSELET. V Congrès Int. de Physiothérapie, Liegi, 1930.
KALK. Klin. Woch., 1929, pag. 64.
WORMS. Cit. da LUNEDEI e GIANNONI.
GARROD. Revue Franç. de Pediatrie, giugno 1928.
DUHEM, E. BIANCANI e HUANT. Revue d'Actinologie et de Physiothérapie, n. 3, 1931.
LUCCA e REVIGLIO. Actinoterapia, n. 5, 1930.
LUNEDEI e GIANNONI. *Il dolore viscerale.* Cappelli, ed., Bologna, 1929.
SICARD e LICHTWITZ. Pr. Méd., n 34, 1929.
BYKOWSKAYA e KATZNELSON. Citati da BROUNSTEIN.
AUDIAT e FESSARD. Revue d'Actin. et de Physioth., n. 1, 1932.

II.

Istituto di Radiologia della R. Università di Roma
diretto dal Prof. A. Busi.

Istituto di Patologia Speciale Medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. A. Zeri.

Ricerche sperimentali sulle modificazioni ematiche indotte dai raggi X negli animali normali e splenectomizzati

per il dott. Vittorio Serra (1).

Le modificazioni indotte dall'azione dei raggi X sul sangue circolante e sugli organi emopoietici costituiscono un problema di radiobiologia che serba ancora tutto il suo interesse perchè, malgrado le moltissime ricerche di cui è stato oggetto, non si può considerare ancora completamente delucidato e risolto.

È certo che i raggi X agiscono sul sangue, inducendovi delle alterazioni sia nella quantità che nella qualità degli elementi; ma tali alterazioni non sono nè costanti nè uniformi, perchè dipendono sia dal tipo della radiazione che dalla « radiosensibilità » degli elementi stessi; sotto questo punto di vista, infatti, i globuli rossi si differenziano dai bianchi e le varie forme di questi ultimi sono a lor volta differenti tra loro: varia è anche la resistenza dei tessuti emopoietici attuali (come il midollo osseo e la milza) o potenziali (come il Sistema Reticolo-Istiocitario) e la conoscenza delle loro modificazioni costituisce un complemento indispensabile per l'interpretazione delle alterazioni che si verificano nel sangue circolante (Capocaccia e Vallebona); infine non si può trascurare la milza, questa regolatrice nascosta della vita del sangue; l'attività di questo organo come centro principale della linfopoiesi nell'adulto, la sua funzione di deposito o riserva per il sangue circolante (Barcroft, Kämmerer), la sua attività cateretica e catatonistica (Bottazzi) e, finalmente, l'influenza che esercita sull'attività del midollo (Naegeli) dimostrano qual sia la sua importanza nella regolazione della crasi sanguigna.

Sia che la sua azione si esplichi attraverso un vero e proprio meccanismo di inibizione midollare, come voleva Eppinger e come Morawitz, Naegeli, Hirschfeld e altri ancor oggi sostengono, o che piuttosto regoli da un lato la formazione e dall'altro il passaggio degli elementi dal midollo nel circolo, come le ricerche di Greppi inducono ad ammettere e come anche Waltz sostiene, sia che presieda direttamente alla formazione degli eritrociti (Schilling e la sua scuola) o che eserciti su questi un'attività distruttiva, o infine che si limiti a convogliare passivamente i resti della emocateresi, è pur certo che la milza contribuisce efficacemente al mantenimento dell'equilibrio di un così delicato e complesso meccanismo di regolazione.

---

(1) Lo studente interno G. Spina ha collaborato con grande diligenza alle ricerche ematologiche (conteggi).

È questa ormai una conoscenza acquisita; e la patologia umana moderna conosce tutta una serie di quadri morbosi (malattie emolitiche, anemie splenomegaliche, m. di Banti, ecc.) che si accompagnano a turbe funzionali e a modificazioni istologiche della milza; e notevolissimi successi terapeutici sono stati ottenuti con misure rivolte direttamente su quest'organo (radioterapia, splenectomia, legatura del peduncolo vasale splenico) (Bignami, Turano).

Sopprimendo bruscamente, come si fa con l'asportazione della milza, questo attivo fattore di regolarizzazione ematica, noi liberiamo la funzione del midollo da quello che è il suo massimo centro regolatore, togliamo ai globuli danneggiati il luogo dove si esercita più intesamente la loro fagocitosi, e priviamo i linfociti del loro più importante centro di produzione; arrechiamo insomma un turbamento profondo a tutto codesto sistema di attive correlazioni funzionali.

Facendo allora agire su di esso uno stimolo capace, anche in condizioni normali, di produrvi una caratteristica modificazione, come appunto avviene per i raggi X, il danno che ne seguirà avrà probabilmente un carattere tutto particolare e tale da gettare un po' di luce su le nostre conoscenze circa il significato reale dell'organo eliminato e della funzione soppressa.

Tale appunto è lo scopo del presente lavoro.

Ricerche sperimentali.

A) Primo gruppo. — *L'azione dei raggi X sul quadro ematico degli animali normali.*

Come animale da esperimento noi abbiamo scelto il coniglio che si presta particolarmente a codeste ricerche dopo che, grazie alle interessanti e pazienti ricerche di Autori italiani e stranieri noi abbiamo oggi una conoscenza sufficientemente precisa del quadro ematologico del coniglio normale e sano (1).

Ogni coniglio è stato accuratamente studiato prima di essere irradiato; i valori esposti qui sotto rappresentano le medie di numerosi e severi conteggi; durante tutto il periodo della ricerca gli animali sono stati tenuti in gabbie pulite e ben aerate e sono stati abbondantemente nutriti.

Le irradiazioni sono state da me praticate nel R. Istituto di Radiologia, per gentile concessione del suo Direttore Prof. A. Busi, e sotto il controllo del Capo Sezione Prof. Turano, che ha voluto personalmente consigliarmi la seguente tecnica di irradiazione:

S. E. 40 cm., 2 M. A., filtro di 3 mm. Al., distanza 30 cm., per mezz'ora.

Tutte le altre ricerche sono state eseguite nel R. Istituto di Patologia Speciale Medica.

Gli esami di sangue sono stati eseguiti con le solite tecniche; per lo studio della sostanza granulofilamentosa abbiamo seguito i metodi di colorazione vitale di Cesaris Demel.

Il numero delle irradiazioni, i loro rapporti di tempo con gli esami ematologici e il numero di questi variano, come si vedrà da caso a caso.

---

(1) Il numero dei gl. bianchi del coniglio oscilla tra 9.000 e 10.000; la formula è caratterizzata da una notevole linfocitosi; tra 45 e 50 % con neutropenia: (Pearce e Casey, Lacassagne e Lavedan, Meo-Colombo)

CONIGLIO I.

	Raggi X 28-II	↓ 28-III	29-III	30-III	I-IV	2-IV	3-IV
Globuli rossi . . .	6.500.000	5.600.000	5.500.000	5.000.000	3.800.000	3.400.000	4.250.000
Emoglobina	100	95	64	64	60	65	65
Globuli bianchi . .	7.500	4.500	11.000	9.700	4.000	2.400	3.800
Reticolociti	3 %	4.5 %	4.6 %	3.9 %	2.3 %	2.8 %	3-1 %
Polin. neutrofili .	69	80	91	68	70	60	51
Polin. basofili . . .	—	—	—	2	—	—	—
Polin. eosinofili . .	—	—	—	2	—	—	—
Linfociti	26	9	7	23	18	26	36
Monociti	3	4	1	2	4	8	7
Cellule Rieder . .	—	1	1	2	2	2	2
Cellule Türk	1	3	—	1	1	1	2
Cellule istiocitarie	1	2	—	—	5	3	2
Mielociti	—	1	—	—	—	1	1
Normoblasti	—	+	+	..	..	..	..

CONIGLIO II.

	Raggi X 3-III	↓ 3-III	4-III	5-III	6-III	7-III	10-III
Globuli rossi . . .	5.300.000	5.500.000	5.550.000	4.010.000	5.000.000	5.300.000	4.500.000
Emoglobina	98	100	100	95	97	98	94
Globuli bianchi . .	9.000	6.200	18.000	6.000	5.800	6.500	7.000
Reticolociti	2.5 %	3 %	4 %	3 %	3.2 %	2.5 %	3.2 %
Polin. neutrofili . .	60	75	82	84	67	42	53
Polin. basofili . . .	—	—	—	—	—	—	—
Polin. eosinofili . .	—	—	1	1	—	1	—
Linfociti	36	20	8	12	28	45	43
Monociti	3	2	3	2	3	10	4
Cellule Rieder . .	—	1	2	1	1	1	—
Cellule Türk	1	1	1	—	1	1	—
Cellule istiocitarie	—	1	1	—	—	—	—
Mielociti	—	—	2	—	—	—	
Normoblasti	—	—	—	—	—	—	—

Coniglio III.

	18-III	Raggi X	19-III	20-III	30-III	Raggi X	1-IV	2-IV	3-IV
Globuli rossi . . .	4.400.000	3.700.000	3.800.000	5.500.000	5.400.000	5.800.000	5.800.000	5.200.000	5.800.000
Emoglobina	80	65	70	95	96	95	98	96	98
Globuli bianchi . .	8.700	4.300	4.000	3.700	6.500	15.000	11.000	9.100	5.700
Reticolociti	2.4 %	3 %	3.5 %	2.9 %	3 %	4 %	3.7 %	3.5 %	3.1 %
Polin. neutrofili .	35	73	63	63	60	90	84	89	68
Polin. basofili . . .	2	—	1	1	1	—	—	—	—
Polin. eosinofili . .	2	1	—	1	2	—	1	1	—
Linfociti	50	23	27	27	30	10	11	8	22
Monociti	4	2	2	4	2	—	1	—	6
Cellule Rieder . .	2	1	3	1	1	—	1	1	1
Cellule Türk	2	—	2	1	1	—	1	1	1
Cellule istiocitarie	3	—	2	2	3	—	1	—	2
Normoblasti	assenti	scarsi	scarsi	assenti	assenti	assenti	scarsi	scarsi	assenti

CONIGLIO IV.

	23-IV	Raggi X	24-IV	28-IV	Raggi X 30-IV	1-V	2-V
Globuli rossi . . .	5.400.000	5.800.000	5.500.000	5.000.000	5.300.000	5.800.000	5.500.000
Emoglobina	80	84	78	73	71	75	68
Globuli bianchi . .	5.300	4.000	6.000	5.300	5.200	15.000	5.400
Reticolociti	3 %	3.3 %	5 %	3 %	4 %	4.3 %	3.1 %
Polin. neutrofili . .	56	89	77	55	71	80	65
Polin. basofili . . .	2	—	1	1	—	—	—
Polin. eosinofili . .	—	—	—	—	—	1	—
Linfociti	33	7	16	40	20	9	31
Monociti	6	2	4	2	3	4	2
Cellule Rieder . .	1	1	1	1	2	2	1
Cellule Türk	2	1	1	1	2	3	1
Cellule istiocitarie	—	—	—	—	2	1	—
Normoblasti	—	+	++	+	+	++	—

DISCUSSIONI DEI RISULTATI.

Le modificazioni quantitative degli eritrociti da noi rilevate coincidono in complesso con quelle descritte da molti altri Autori (Alessandri, Katsura, Woenkhaus, ecc.), i quali hanno osservato anch'essi una curva pronunciata ma non grave e sopratutto temporanea di deflessione; altri però, come Weiss e Kolta, hanno osservato delle eritrocitosi; la discordanza dei risultati non può stupire data la diversità delle tecniche impiegate; infatti Siciliano e Banci-Buonamici hanno veduto che deboli dosi di raggi stimolano ad un tempo la produzione e la maturazione degli eritrociti, mentre dosi più forti ostacolano i processi di maturazione.

I globuli bianchi si sono comportati come di regola; leucopenia e leucocitosi transitorie, seguite da un periodo più lungo di leucopenia, più duratura della prima ma anch'essa temporanea.

La prima fase di leucopenia è interpretata con varii meccanismi, fondati su criteri affatto diversi; secondo Lacassagne e Lavedan, Azzi e Laschi e altri, la leucopenia sarebbe soltanto apparente, e legata ad un'abnorme distribuzione dei leucociti in circolo, per loro annidamento in alcuni territorii sanguigni, ad esempio la milza; infatti, la contrazione di quest'organo provocata con l'adrenalina varrebbe ad impedire la fase di leucopenia.

Anche Alessandri, Dazzi, Giraud e Parès e Siciliano pensano ad un'alterata distribuzione dei globuli bianchi; secondo questi Autori l'irradiazione dei tessuti metterebbe in libertà delle albumine eterogenee e indurrebbe forse anche particolari modificazioni nel siero del sangue circolante; come conseguenza, scoppierebbe una specie di choc emoclasico, decorrente appunto con leucopenia.

Altri Autori attribuiscono invece la leucopenia ad una vera e propria distruzione dei leucociti circolanti, per azione di speciali sostanze dette « leucotossine » che avrebbero origine dalla milza irradiata (Lindstroem, Oettinger, Fiessinger, Sauphar, Manoukhine, Midon Andia, ecc.) o per azione diretta dei raggi (Becchini). La fase, immediatamente successiva, di leucocitosi, viene considerata da alcuni come una ulteriore manifestazione della choc indotto dalle albumine eterogenee (v. prima), e sarebbe quindi a considerarsi come un fenomeno « periferico »; invece molti altri Autori ritengono che si tratti di un intervento midollare, e quindi di un fenomeno « centrale », a scopo di compenso; il midollo sarebbe stimolato dai prodotti della leucolisi (Azzi e Laschi, Becchini, Aubertin e Beaujard, Dell'Acqua e Zoppelli), o dell'istolisi verificatasi nei tessuti irradiati (Ghio), o forse anche dall'azione diretta dei raggi (Gaviati).

In quanto alla leucopenia del terzo periodo, essa viene attribuita in genere ad un danno della funzione leucopoietica del midollo, per l'azione dei raggi e forse anche (Alessandri) delle leucotossine; solo Dazzi ammette che si tratti di un intensa distruzione di leucociti in circolo.

Le oscillazioni qualitative non sono meno interessanti di quelle quantitative e la loro interpretazione non è meno discorde: subito dopo l'irradiazione i polinucleati neutrofili salgono notevolmente, venendo a dominare nel conteggio percentuale della formula, mentre i linfociti, prima così numerosi, subiscono le più gravi falcidie; questo reperto è stato trovato da tutti gli Autori; in ricerche condotte, come le nostre, sui conigli, sono state descritte delle linfopenie accentuatissime; in questo periodo Aubertin ha osservato alterazioni a carattere degenerativo dei polinucleati neutrofili; anche noi le abbiamo potute osservare, distintamente, in alcuni conigli.

La brusca alterazione della formula leucocitaria è di breve durata, giacchè i linfociti tornano a salire, raggiungono i valori iniziali e, progressivamente, finiscono per superarli, man mano che i polinucleati neutrofili, prima così abbondanti, declinano, mostrando tutti i segni di lesioni morfologiche gravi; (v. anche Frola, Vianello, Caffarati, Murphy e Morton).

Queste variazioni percentuali sono intimamente connesse al fenomeno della radiosensibilità dei globuli bianchi: secondo un'opinione molto diffusa e che risale alle prime classiche ricerche di Heinecke sulle precocissime alterazioni dei follicoli splenici, ricerche che gli studii di Maineord e Piney, di Lacassagne e Lavedan e di Krause e Zingler sembrano confermare, i linfociti sarebbero i meno resistenti all'azione dei raggi X; sarebbero così le prime vittime della irradiazione e la loro distruzione in massa causerebbe appunto, secondo Holthusen, la fase di leucopenia che segue immediatamente l'irradiazione; secondo questo concetto, la neutrofilia sarebbe un fenomeno secondario alla linfopenia.

Confesso che questo concetto, pur così diffuso, non mi è sembrato da prima del tutto accettabile; infatti, esso urta contro le nostre conoscenze sull'attività vitale dei varii tipi di leucociti, (v. ricerche sulla fagocitosi, sulla motilità ameboide, sulla sopravvivenza e sulla resistenza agli agenti fisici e chimici), che concordemente dimostrano come i linfociti siano i più resistenti dei globuli bianchi, e come invece siano proprio i polinucleati neutrofili i più fragili. D'altra parte l'esame accurato degli strisci colorati ci ha permesso di

sorprendere delle evidenti manifestazioni a carattere degenerativo nei polinucleati neutrofili in piena leucocitosi e nel periodo della luecopenia che la segue; analoghi reperti sono stati descritti da Frola e Aubertin; infine tutto questo terzo periodo di leucopenia è caratterizzato, come si è detto, da una ostinata e progressiva neutropenia, mentre i linfociti sono in aumento, dimostrando così che il danno dei granulociti persiste e si aggrava mentre quello del sistema linfatico è ormai completamente riparato.

Infine anche le ricerche da noi sistematicamente condotte sul midollo osseo confermano l'estensione e la gravità del danno degli elementi polinucleati; infatti, negli strisci di midollo osseo di conigli irradiati una o più volte, noi, abbiamo osservato un danno gravissimo dei granulociti maturi o immediatamente prematuri (metamielociti e mielociti); questi elementi apparivano così profondamente alterati da essere appena riconoscibili.

Le forme più immature invece apparivano meglio conservate ed anche la serie rossa, in preda a vivaci manifestazioni rigenerative, non presentava segni di offesa; anche nel midollo di un coniglio, esaminato (mercè una costectomia) immediatamente dopo l'applicazione dei raggi, notammo una intensa ed uniforme degenerazione dei granulociti maturi.

Reperti di midollo osseo simili ai nostri sono stati descritti da Siciliano e Banci Buonamici, da Aubertin e Beaujard e da Pappenheim.

E evidente dunque che la funzione leucopoietica elettiva del midollo, quella granulocitica, è gravemente e precocemente danneggiata dall'azione dei raggi; questo fatto ci spiega la comparsa di elementi alterati nel circolo periferico, e la leucopenia secondaria, col suo stentato e lento processo di riparazione.

Desidero qui anche ricordare i risultati di una serie di ricerche da noi condotte qualche tempo fa per studiare la resistenza dei leucociti nel corso delle sepsi; noi abbiamo veduto infatti che, dopo l'iniezione di sospensioni batteriche per via endovenosa, si ha una diminuzione seguita da un aumento durevole del numero dei leucociti, con prevalenza di polinucleati neutrofili alterati e linfopenia; nelle forme più gravi, alla leucocitosi succede una leucopenia terminale, caratterizzata dalla diminuzione dei polinucleati e da un aumento dei linfociti.

In questi casi l'esame del midollo osseo rivela una alterazione diffusa e grave dei granulociti, specialmente delle forme mature, mentre i linfociti e le emazie appaiono rispettate.

A questo proposito son lieto di ricordare che il Gaviati, nelle sue ricerche sull'azione dannosa dei raggi sopra i leucociti, praticate con i metodi delle colorazioni vitali, ha constatato che i fenomeni degenerativi più gravi sono quelli che colpiscono i polinucleati, mentre i linfociti sono meno danneggiati; onde si ha un quadro che, a giudizio dell'Autore, ricorda quello degli stati settici.

Infine Dell'Acqua e Zoppellari, nelle loro belle ricerche sull'azione direttamente esplicata sul sangue circolante dai raggi X, hanno osservato che i linfociti sono tra gli elementi bianchi del sangue più resistenti.

Sono questi tanti elementi contrarii al concetto, generalmente accettato, dell'altissima radiosensibilità dei linfociti; e realmente, se si pensa che questi elementi hanno un metabolismo più pigro, un'attività meccanica infe-

riore ed un potere di fagocitosi nettamente minore di quello dei polinucleati, non si comprende perchè essi debbano essere più sensibili di questi all'azione dei raggi, dato che una legge generale di biologia afferma che la sensibilità dei tessuti e delle cellule è tanto maggiore quanto maggiore è la loro evoluzione e più complessa la loro attività.

Tuttavia non si può negare che subito dopo l'azione dei raggi si verifichi una rapidissima e violenta caduta percentuale dei linfociti; e basta fare delle semplici proporzioni per convincersi che si tratta di diminuzioni reali e non apparenti, di linfopenie assolute, cioè, e non relative; dunque bisogna ammettere che il danno ci sia e sia precoce; ma esso è prontamente compensato come le nostre osservazioni ci hanno dimostrato.

Infatti abbiamo già detto come i linfociti risalgano rapidamente sino ad una vera « inversione » della formula leucocitaria; e come tale preponderanza linfocitaria persista a lungo e si ritrovi constantemente nei conigli irradiati anche molto tempo prima, e negli uomini, esposti da anni all'azione dei raggi (v. le ricerche di Caffarati sulla formula ematica dei radiologi). Questo indica, mi pare, che se danno vi fu, esso venne prontamente e durevolmente compensato, a differenza di quello dei granulociti che appaiono alterati anch'essi subito dopo la irradiazione (nella primissima fase la neutrofilia è soltanto relativa) ma si mantengono poi tali nelle fasi successive, mentre vanno diminuendo di numero progressivamente (neutropenia assoluta).

Si può quindi concludere che granulociti e linfociti vengono contemporaneamente lesi dai raggi X; ma che il danno subito dai primi è di gran lunga superiore a quello presentato dagli altri.

Or quale è la parte che spetta alla milza in questo complesso e pur ordinato avvicendarsi di « fasi » leucocitarie? Non è ammissibile che la milza assista ad esse come una spettatrice passiva, tanto intimamente connessa è la sua funzione alla regolazione del numero e della qualità dei globuli bianchi; in base all'osservazione attenta dei fatti osservati e sulla scorta di quelle che sono le moderne vedute sulla funzione splenica, io credo che la milza soffra profondamente dell'azione dei raggi; ma non, o almeno non soltanto nel senso anatomico del danno follicolare (Heinecke) bensì nel senso funzionale delle sue attività umorali; l'aumento numerico dei globuli bianchi, la linfopenia e la neutrofilia che seguono alle irradiazioni dimostrano infatti che il midollo « ha preso la mano » alla milza, si è sottratto cioè alla sua azione regolatrice; ora questo fatto si può spiegare solo ammettendo che la funzione splenica sia danneggiata, inibita dai raggi e passi per un'acuta ma breve fase di crisi; risvegliatasi da questa, infatti, essa riprende il posto che le spetta nella regolazione dell'attività midollare, e vi riesce tanto più facilmente in quanto il midollo, e per l'esaurimento della sua funzione e per l'azione tossica esercitata dalle tossine periferiche, è divenuto meno resistente.

Considerato sotto questo punto di vista, il meccanismo delle variazioni indotte dai raggi X nel sangue e negli organi emopoietici si può riassumere così:

I raggi X agiscono contemporaneamente sul sangue circolante, sulla milza e sul midollo osseo, ma con effetti che, sebbene siano tutti ugualmente dannosi, pure presentano gradazioni diverse nell'intensità e nel periodo delle loro manifestazioni.

Nel sangue si ha una distruzione degli elementi circolanti, con danno prevalente dei linfociti che sono meno radioresistenti; anche i neutrofili però appaiono colpiti da alterazioni più o meno intense a carattere degenerativo.

Sui due massimi centri della leucopoiesi, i raggi agiscono in senso dannoso, ma l'intensità e sopratutto la comparsa del danno è diversa: immediata e violenta nella milza, mentre non si afferma nel midollo che in un secondo periodo.

Il tessuto splenico è gravemente colpito dall'irradiazione, e ne soffre tanto nella sua struttura anatomica (distruzione dei follicoli linfatici) quanto nelle sue funzioni umorali; se è vero infatti che noi non conosciamo (e forse non è neppur precisabile) la sede di questa sua attività funzionale, non si può però porre in dubbio che l'intenso danno istologico strutturale sofferto debba compromettere anche la capacità funzionale dell'organo stesso, l'integrità della sua struttura anatomica rappresentando per la milza, come per tutti gli organi cui si attribuisce una funzione endocrina, una condizione indispensabile all'esplicazione di una normale attività ormonica.

Non ci riesce quindi troppo difficile risalire dal concetto istopatologico della malformazione a quello fisiopatologico della malfunzione; in questo nostro caso malfunzione vuol dire inibizione funzionale, più o meno marcata, della milza; e questa, mentre da un lato favorisce e accentua la linfopenia, dall'altro crea delle condizioni particolarmente favorevoli ad un'esaltazione della funzione del midollo, in quanto vien ad allentare quel freno, quel controllo continuo attraverso il quale essa presiede alla regolazione dell'attività di quest'organo.

Questo, allora, viene a trovarsi in uno stato di prevalenza funzionale che diremo « relativa » perchè fondata non su un'azione eccitante dei raggi, che la Scuola del Busi non ammette, ma sulla inibizione della funzione splenica. Tuttavia il midollo è certamente danneggiato anch'esso; la comparsa di granulociti degenerati in circolo, come si è detto, lo dimostra; ma esso, in un secondo tempo, viene stimolato dai detriti dell'istolisi, verificatasi nel sangue, nei tessuti e forse anche nello stesso midollo, sotto l'azione diretta dei raggi; e a questo stimolo il midollo reagisce con una fase di leucocitosi, appunto perchè il freno della milza è così indebolito.

Però in questo sforzo reattivo finisce per esaurirsi l'attività del midollo, mentre la milza va pian piano riprendendo le sue funzioni; anche adesso la restaurazione funzionale dell'organo procede di pari passo con quella anatomica che, a dire di Parrisius, è addirittura « fabelhaft »; la ripresa funzionale della milza è facilitata dallo stato di esaurimento in cui ormai si trova il midollo, e nello stesso tempo stato di questo è accentuato dal ritorno della regolazione splenica.

Così, in un giuoco complesso ma ordinato di interazioni e di influenze reciproche il quadro emotalogico e funzionale si va pian piano invertendo; alla leucocitosi segue la leucopenia, alla neutrofilia la linfocitosi, alla fase di « prevalenza relativa del midollo » la fase di « prevalenza relativa della milza » la quale, per le più lente capacità di ripresa anatomica e funzionale del midollo, è destinata a durare più a lungo della precedente.

Lo schema qui tracciato illustra nelle grandi linee quanto siam venuti esponendo sinora:

Raggi X

Milza
Inibizione funzionale

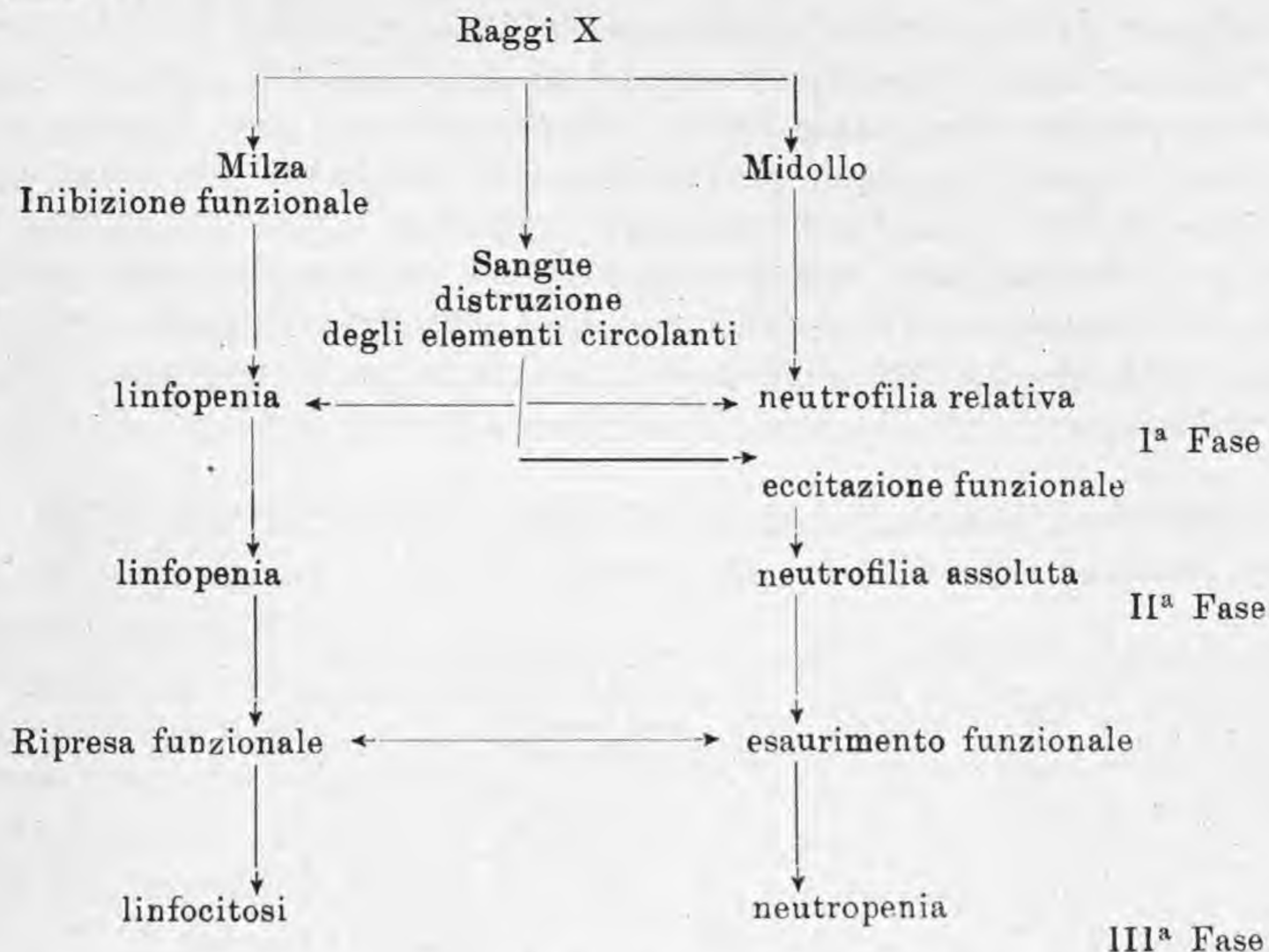
Midollo

Sangue
distruzione
degli elementi circolanti

linfopenia ← → neutrofilia relativa
→ eccitazione funzionale
Iª Fase

linfopenia
neutrofilia assoluta
IIª Fase

Ripresa funzionale ← → esaurimento funzionale

linfocitosi
neutropenia
IIIª Fase

Complessivamente si possono quindi distinguere tre fasi: la 1ª dovuta all'azione diretta dei raggi sul sangue circolante (leucopenia, linfopenia e neutrofilia relativa); la 2ª dovuta all'eccitazione del midollo e alla sua prevalenza relativa (leucocitosi, linfopenia e neutrofilia assoluta); la 3ª dovuta alla prevalenza relativa della milza (leucopenia, linfocitosi e neutropenia).

Questo nostro schema, come tutti quelli che di quando in quando si propongono in medicina per spiegare qualche problema di biologia, sembra meritare l'obbiezione che si muove sempre ad essi: di voler cioè spiegare, con una concatenazione precisa di fatti certi, quel che, generalmente e specialmente nel nostro caso, non è che il risultato della collaborazione di molti fattori in parte noti e in parte no, e appunto perciò imponderabili e in sè stessi e nei loro reciproci rapporti.

Tuttavia io credo che il nostro schema si possa difendere da questa critica, giacchè esso non pretende di abbracciare entro i suoi limiti tutti gli elementi che probabilmente cooperano a determinare le variazioni ematiche descritte, e non vuol quindi avere un valore assoluto; esso si contenta di richiamare l'attenzione su quel giuoco di squilibri funzionali tra milza e midollo che sono stati finora trascurati nella interpretazione di questi fenomeni, mentre con grande verosimiglianza ne rappresentano un fattore di fondamentale importanza.

Si potrebbe anche rimproverare al nostro schema di seguire un po' troppo fedelmente il concetto dell'antagonismo spleno-midollare; ma, le nostre conoscenze sulla fisiopatologia della milza sono oggi ancora così imperfette che non si può negare a questa teoria quel diritto di cittadinanza che si concede ad altre forse meno fondate; si aggiunga che ematologi illustri come Morawitz, Naegeli e Hirschfeld ne sostengono ancora e pienamente la vali-

dità; che molti quadri clinici ed ematologici vi s'inquadrano perfettamente; che infine le nostre stesse ricerche (vedi appresso) ci hanno dimostrata la comparsa di una sicura accentuazione della funzione midollare subito dopo la splenectomia, dimostrando ancora una volta che la soppressione della funzione splenica libera il midollo, almeno per un certo tempo, da un freno che ne regola, in senso prevalentemente inibitorio, la funzione; per tutte queste ragioni io credo che si possa ammettere il concetto di una regolazione splenica dell'attività midollare nel modo contemplato dal nostro schema, almeno finchè non sarà fatta una luce completa al posto dei tanti chiaroscuri che ancora illuminano così poveramente il problema delle funzioni della milza.

B) Secondo gruppo. — *Azione dei raggi X sugli animali splenectomizzati.* — *La splenectomia.*

La splenectomia è stata da noi compiuta in quattro conigli sotto la guida del prof. Schiavone Panni, aiuto nel nostro Istituto; i consigli di un così autorevole studioso della fisiopatologia splenica ci sono stati di grande utilità, ed io lo ringrazio vivamente del suo prezioso aiuto.

La tecnica dell'intervento operatorio si compone dei tempi seguenti:

1) taglio addominale paramediano sinistro a partire dall'ultima costa, e diretto con leggera obliquità verso il basso e l'interno;

2) cauta incisione a strati dei piani muscolari, sinchè sotto il peritoneo parietale non appaiono gl'inquieti movimenti delle anse intestinali;

3) estrinsecazione parziale della grande curvatura dello stomaco, avendo gran cura di impedire con cauta pressione e possibilmente usando tamponi riscaldati, la fuoriuscita delle anse; già in questo tempo si vede un buon tratto della milza;

4) legatura dei vasi brevi che legano la milza alla grande curvatura dello stomaco; è questo il tempo più difficile dell'operazione data la brevità dei vasi e la difficoltà di raggiungersi e di legarli tutti;

5) taglio dei peduncoli vasali, asportazione della milza;

6) chiusura in due strati con seta; la ferita cutanea si ricopre con collodion.

L'intervento va praticato naturalmente con tutte le regole dell'asepsi, in ambiente possibilmente riscaldato; l'animale non dovrà essere esposto al freddo dopo l'intervento e sarà tenuto a digiuno per almeno 24 ore, in gabbia pulita e sotto osservazione.

Tutti i nostri conigli hanno avuto un decorso postoperatorio perfettamente normale e sono guariti per prima intenzione; la comparsa di ascessi o altre complicazioni turba notevolmente l'esito delle ricerche ematologiche e deve essere evitato ad ogni costo.

I conigli splenectomizzati sono stati quattro, e li chiameremo A, B, C e D; in ognuno di essi sono stati praticati diversi conteggi prima dell'intervento; dopo di questo, le ricerche sono state riprese a intervalli diversi di tempo, come è chiaramente indicato nelle tabelle, riunite alla fine del lavoro.

Nel coniglio A sotto l'influenza della splenectomia il numero dei globuli rossi e bianchi aumenta nettamente, nello striscio compaiono numerose for-

me di irritazione midollare, mentre i neutrofili salgono e i linfociti diminuiscono; non si scorgono particolari alterazioni della serie rossa.

Il giorno dopo, e precisamente 16 ore dopo l'intervento operatorio, il coniglio viene irradiato; i globuli rossi e l'emoglobina presentano una diminuzione immediata che si protrarrà anche nei giorni seguenti; in quanto ai globuli bianchi, essi diminuiscono nettamente senza presentare la tipica reazione di leucocitosi; nella formula, dopo un forte aumento dei polinucleati, si ha una loro progressiva diminuzione, mentre risalgono i linfociti.

Cinque giorni dopo (sei dall'intervento) si ripete l'irradiazione, con effetti questa volta perfettamente opposti; aumento dei globuli rossi e dell'emoglobina, leucocitosi modica ma netta; a questa, come di solito, segue poi la leucopenia.

Si noti che i globuli bianchi della serie granulocitica presentano, già subito dopo la splenectomia, evidenti alterazioni del protoplasma e del nucleo a carattere degenerativo.

L'esame (per striscio) del midollo osseo, prelevato il 2-V (due giorni dopo la seconda irradiazione), ha dimostrato una considerevole alterazione degli elementi granulocitici maturi o prematuri; le forme immature (mieloblasti, emocitoblasti) erano scarse ma ben conservate; lo stesso si dica dei linfociti e delle numerose emazie nucleate, a protoplasma ortocromatico o basofilo; si notava poi un discreto numero di cellule endoteliali, anch'esse di aspetto non alterato.

Nel coniglio B la splenectomia provoca un aumento di tutti gli elementi figurati, e dei reticolociti; la formula resta pressochè invariata.

L'irradiazione praticata in III giornata determina un lievissimo aumento delle emazie seguito poi da una diminuzione progressiva e una diminuzione dei leucociti, accompagnata da modica neutrofilia.

Otto giorni dopo la stessa irradiazione provoca, dopo una breve fase di deflessione, un aumento delle emazie e dell'emoglobina ed una netta leucocitosi; risultati dunque, anche questa volta, inversi ai precedenti.

Nel coniglio C la splenectomia aumenta il numero di tutti gli elementi figurati del sangue; nella formula, invece, si osserva non un aumento ma una diminuzione dei polinucleati, fatto che si può spiegare pensando che il primo esame di sangue viene praticato solo otto giorni dopo l'intervento allo scopo di non disturbare troppo l'animale operato; in questo tempo può esserci accentuata l'azione compensativa degli altri centri della linfopoiesi.

La prima irradiazione, praticata a sette giorni di distanza dalla splenectomia, determina una leucocitosi intensa seguita da una rapida curva deflessiva, mentre la seconda irradiazione, praticata in dodicesima giornata dall'intervento, dà una leucocitosi assai meno intensa ma più stabile; in entrambi i casi, le emazie ed i reticolociti si presentano aumentati di numero.

Nella formula, l'applicazione dei raggi si accompagna ad un'intensa neutrofilia con linfopenia; i polinucleati neutrofili, però, appaiono alterati e danneggiati.

Gli strisci di midollo osseo, praticati 17 giorni dopo la splenectomia e 6 giorni dopo l'ultima applicazione di raggi, rivelano una alterazione gravissima e diffusa degli elementi granulocitici, sopratutto delle forme mature che appaiono vacuolizzate, disfatte, e talmente alterate da non potersi quasi

distinguere; la serie rossa appare in stato di vivace rigenerazione e i suoi elementi non si presentano alterati.

Nel coniglio D la splenectomia determina una modica eritropenia, in contrasto con l'eritrocitosi osservata negli altri conigli (vedi seguente tabella), i leucociti invece sono in leggero aumento con una netta prevalenza dei neutrofili; nello striscio numerose forme irritative del midollo, nessun segno di giovinezza della serie rossa.

L'irradiazione praticata nell'XI giornata dalla splenectomia, dopo una fugace fase di deflessione, provoca un aumento delle emazie e, sopratutto dei leucociti, i quali non solo aumentano notevolmente di numero, ma persistono in questa loro tendenza e l'accentuano anche nel giorno seguente, fenomeno che manca sempre nei controlli e non si riscontra neppure negli altri conigli smilzati e irradiati ad un periodo di tempo più breve rispetto all'intervento nella formula netta neutrofilia.

L'esame del midollo (per striscio) dimostra una alterazione evidente dei granulociti, che colpisce anche le forme immature; tuttavia l'alterazione non è uniforme e zone più colpite si alternano con altre in cui il danno è minore; a volte elementi quasi distrutti si alternano con altri quasi perfettamente conservati (v. per un analogo reperto le belle ricerche di Siciliano e Banci Buonamici); la serie rossa è in stato di rigenerazione intensa e non appare danneggiata.

Coniglio D	15-III Splenectomia 14-III	↓ 24-III	Raggi X 25-III	26-III	27-III	
Globuli rossi . . .	5.500.000	4.600.000	4.800.000	5.000.000	4.500.000	*Obitus*
Emoglobina	72	66	70	80	60	
Globuli bianchi . .	4.500	8.300	7.800	19.000	28.000	
Reticolociti	1.8 %	3.7 %	3.2 %	4 %	4.8 %	
Polin. neutrofili . .	58	66	94	89	84	
Polin. basofili . . .	—	—	—	1	1	
Polin. eosinofili . .	—	—	—	1	-	
Linfociti	39	24	5	4	5	
Monociti	2	5	3	3	2	
Cellule Rieder . .	—	2	—	1	2	
Cellule Türk	1	2	—	1	3	
Cellule istiocitarie	—	1	—	—	2	
Mielociti	—	—	2	—	1	
Normoblasti	—	—	++	+	+	

Analisi dei risultati.

Globuli rossi: In tre conigli (B C D) la splenectomia è stata seguita da un aumento del numero degli eritrociti, e solo nel coniglio A si è osservata una diminuzione; una eritrocitosi da splenectomia è stata descritta da molti Autori (Gargasole, Roese, Sorge, Uyeno, Yamamoto, Nothas e Mayeda), mentre

molti altri parlano di un'eritropenia (v. Ghiron e Marino, Godard e Palois, Hirschfeld e Falisch, Lega, Levi, Aszodi, Varga, Keller, Weiss e Kolta); ma Silvestrini avverte che la differenza di questi risultati dipende unicamente dall'età del coniglio sperimentato, giacchè gli animali giovani rispondono all'intervento con una diminuzione e i vecchi con un aumento delle emazie.

Contrariamente alle nostre aspettative, fondate sulla esperienza degli altri, non abbiamo potuto osservare altro segno di immaturità cellulare all'infuori di qualche eritroblasto ortocromatico; nè emazie basofile, nè policromatofilia, nè granulazioni azzurrofile, e neppure quei corpi di Jolly che secondo Hirschfeld non mancherebbero mai e sarebbero l'espressione della brusca esaltazione della funzione eritropoietica del midollo (1), o del tumultuoso passaggio in circolo di elementi preformati e ancora immaturi (Waltz). Le emazie a reazione granulo-filamentosa sono invece nettamente aumentate dopo la splenectomia.

Piastrine. Non abbiamo fatto dei regolari conteggi di questi elementi; tuttavia, se il criterio fornito dal solo esame dello striscio colorato non fosse troppo infido, potremmo affermare di aver notato un aumento di piastrine, in accordo con quanto sopratutto Levi ha recentemente sostenuto e in contrasto con i risultati di Lega e altri che hanno invece trovato una piastrinopenia.

Globuli bianchi. Dopo la splenectomia i globuli bianchi sono nettamente aumentati di numero; questo aumento è stato più evidente nei conigli esaminati subito (con. A) o poco dopo la splenectomia (con. B), che in quelli esaminati una settimana (con. C) o dieci giorni dopo (con. D).

La leucocitosi è un reperto costante dell'uomo o dell'animale splenectomizzato; ma, per concorde affermazione degli Autori, essa si mostra via via meno intensa col passar del tempo.

La formula leucocitaria è stata caratterizzata da un aumento, non molto accentuato però, dei polinucleati neutrofili, con corrispondente diminuzione dei linfociti; non abbiamo potuto osservare nè le nette neutrofilie descritte da alcuni Autori (Greppi, Gargasole) nè la linfocitosi descritta da Perez e da Bayer; invece in tutti i casi, e specialmente nel coniglio D, alla splenectomia abbiamo visto seguire la comparsa di caratteristiche cellule patologiche tipo Rieder (nucleo abbastanza denso, lobato o a trifoglio, protoplasma basofilo, a margini netti, senza inclusioni) e di elementi che, per il loro nucleo a reticolo spugnoso e il protoplasma ampio sfrangiato e ricco di inclusioni erano facilmente riferibili al sistema reticolo endoteliale (Ferrata); anche le cellule di Türk, sebbene assai più scarse, non sono mancate.

Sugli animali splenectomizzati e con un quadro ematologico così mutato, abbiamo praticato una o più applicazioni di raggi, seguendo la stessa tecnica già descritta per i conigli normali; il coniglio A è stato irradiato nelle prime 24 ore seguenti alla splenectomia, il B tre giorni dopo, il C una settimana e il D dieci giorni dopo l'intervento operatorio.

I risultati sono stati già riferiti; vediamo adesso di analizzarli.

---

(1) Le recentissime ricerche di Schilling e della sua scuola tendono a dimostrare che la milza eserciterebbe un'azione regolatrice sulla struttura stessa dei globuli rossi; i corpi di Jolly sarebbero perciò da interpretarsi come l'indice di una disturbata eritropoiesi.

Globuli rossi. L'animale splenectomizzato risponde, come quello controllo, all'irradiazione con un aumento numerico degli eritrociti; tale aumento è di solito leggermente minore di quello che si osserva nei controlli; ma, ripetendo le irradiazioni a distanza maggiore dall'intervento, abbiamo nuovamente ottenuto dei sensibili aumenti nel numero delle emazie; in circolo abbiamo veduto comparire qualche normoblasto ortocromatico, ma nessun corpo di Jolly.

In condizioni sperimentali analoghe Frola ha osservato nelle cavie una diminuzione dei globuli rossi e dell'emoglobina, con alterazioni gravi dei globuli stessi e buon numero di forme nucleate; Katsura invece ha trovato, come noi, un aumento degli eritrociti e dell'emoglobina; e Weiss e Kolta, splenectomizzando animali appena irradiati hanno osservato una fase di eritropenia che è efficacemente combattuta dall'iniezione di estratti di milza irradiata (v. anche Varga).

Globuli bianchi. Il comportamento delle variazioni numeriche dei globuli bianchi è schematicamente riassunto nella Tavola seguente:

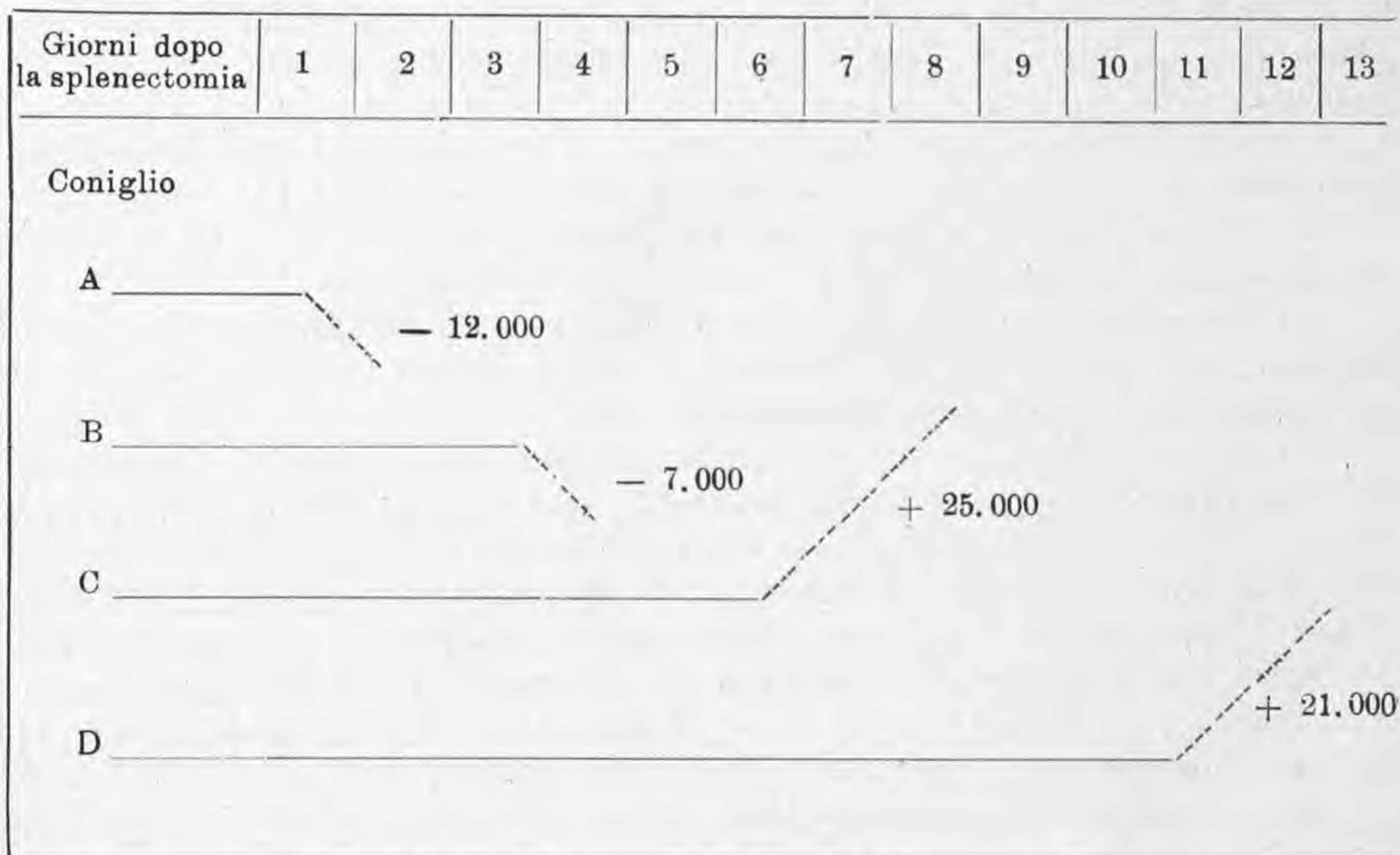
Giorni dopo la splenectomia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

Coniglio

A — 12.000

B — 7.000

C + 25.000

D + 21.000

Variazioni numeriche dei leucociti con irradiazioni applicate a diversa distanza di tempo dalla splenectomia.

Essa ci indica chiaramente che la stessa dose di raggi, se praticata nei primissimi giorni che seguono all'intervento provoca una diminuzione, se verso il II settenario un aumento del numero dei globuli bianchi; anzi questo aumento appare assai più intenso che nei controlli all'inizio del settennario, mentre in XI giornata, verso la metà di questo, è già più modesto, benchè più durevole.

Nel breve spazio di due settimane, dunque, il midollo osseo presenta reazioni atipiche di aspetto diverso e accenna a tornare poi verso la norma; avremo occasione di riparlare del significato di questo « ciclo » midollare.

In tre conigli (A, B e C) l'irradiazione fu ripetuta con la stessa tecnica ad una certa distanza di tempo; i conigli A e B, già irradiati il primo in I ed il secondo in III giornata, con esito in leucopenia, risposero con una leucocitosi modesta ma netta e pressochè normale ad una seconda irradiazione praticata 6 ed 8 giorni dopo; ed il coniglio C che in VI giornata aveva presentato una leucocitosi imponente (25.000), irradiato una seconda volta a metà del II settenario non dette più che una leucocitosi di 5000.

La leucopenia secondaria si è dimostrata anch'essa temporanea, ma di durata piuttosto maggiore che minore che nei controlli, in contrasto con quanto afferma Di Leo Lira che, nei conigli splenectomizzati e irradiati ha osservato una notevole durata della fase di leucopenia secondaria, da lui attribuita alla mancanza della inibizione splenica.

Nella formula leucocitaria, sotto l'azione dei raggi, si ha una salita rapidissima dei polinucleati neutrofili (il 96 % nel con. D) con riduzione notevolissima dei linfociti; ma questi riprendono con sufficiente rapidità, onde in complesso la curva percentuale dei leucociti non appare molto diversa da quella che si osserva nei controlli.

Discussione dei risultati.

Dall'insieme delle nostre osservazioni risultano due fatti importanti, che meritano tutta la nostra attenzione:

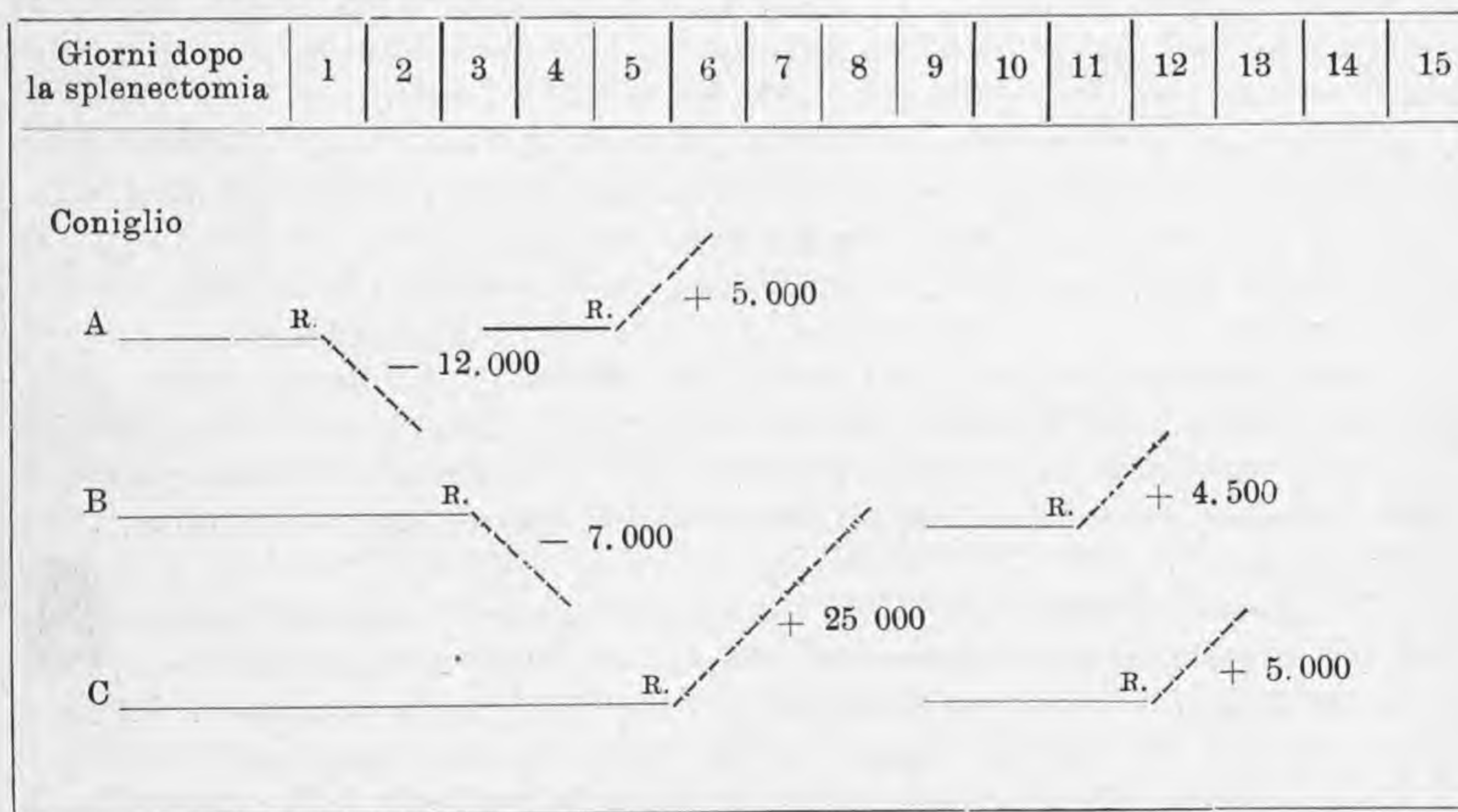
1) la differenza delle modificazioni ematiche e sopratutto leucocitarie ottenute a seconda del vario intervallo di tempo lasciato trascorrere tra la splenectomia e l'irradiazione;

Giorni dopo la splenectomia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Coniglio

A R. — 12.000 R. + 5.000

B R. — 7.000 R. + 4.500

C R. + 25 000 R. + 5.000

Variazioni numeriche dei Gl. bianchi di uno stesso coniglio irradiato a diversa distanza di tempo dalla splenectomia.

2) la limitazione delle modificazioni ematologiche entro un ciclo abbastanza breve.

I. Abbiamo veduto come il midollo di un animale splenectomizzato di recente (A e B) risponda allo stimolo dei raggi con una leggera leucopenia,

senza che intervenga la solita leucocitosi reattiva; questo fenomeno è degno di nota, e in sè e nei suoi rapporti con la funzione midollare; in sè, perchè dimostra che l'assenza della milza non impedisce la comparsa di una leucopenia da raggi la quale, perciò, non può essere attribuita in condizioni normali, all'azione di tossine d'origine splenica, o all'irregolare distribuzione dei leucociti, per annidamento nella milza; nei suoi rapporti con la funzione midollare perchè indica la deficienza della capacità reattiva del midollo.

Che si tratti di un fenomeno legato alla « precocità » dell'irradiazione, lo mostra chiaramente il fatto che entrambi i conigli risposero più tardi alla stessa dose di raggi con una fase di leucocitosi; la reazione midollare si era svolta in modo normale.

È probabile che l'applicazione dei raggi in I e III giornata dall'intervento turbi una funzione midollare già profondamente modificata, come lo dimostrano le gravi alterazioni degenerative presenti nei granulociti in questo periodo e l'abbondanza delle cellule irritative tipo Rieder e Türk.

Verso la fine del I settenario il quadro è diverso: l'equilibrio fittizio creato dalla splenectomia si è stabilizzato ed il midollo è decisamente in stato di iperfunzione; la stessa irradiazione di prima è capace adesso di provocare una leucocitosi intensa con schiacciante neutrofilia; a metà del II settenario il fenomeno è ancora presente ma ha perso di intensità, sebbene appaia più duraturo.

II. È evidente dunque che gli effetti della splenectomia si fanno sentire solo per un dato periodo di tempo; tutti gli Autori del resto sono d'accordo su questo punto; ricercando la reazione adrenalinica (Frey) negli individui splenectomizzati, Gosio ha visto che essa era tanto più netta quanto maggiore era il tempo trascorso dall'epoca dell'intervento; Testoni, ha osservato che la poliglobulia provocabile con mezzi chimici e fisici, negli animali splenectomizzati, diventa via via più intensa man mano che la data dell'intervento si allontana; e Mirabile ha ottenuto una leucocitosi da Hcl maggiore della norma negli animali splenectomizzati solo quando l'intervento era ancora recente.

La sindrome splenopriva ha quindi un decorso tipicamente ciclico e racchiuso in limiti relativamente ristretti; ciò si deve, come è noto, all'intervento di quel complesso di organi che costituiscono il cosiddetto « sistema splenico » (Sisto, Gamna) e che sono capaci di sostituire completamente la milza nelle sue funzioni.

Ma questo concetto del « ciclo di carenza splenica » non ci spiega il perchè del diverso comportamento del midollo di fronte ai raggi, a seconda che la splenectomia sia o no recente, non ci chiarisce cioè le variazioni della capacità reattiva del midollo entro l'ambito della fase di « carenza ».

Noi abbiamo già accennato in principio al significato della splenectomia, sopratutto dal punto di vista delle correlazioni funzionali che normalmente la legano ad altri organi, e che vengono ad essere profondamente turbate; ricordiamo che la splenectomia, privando bruscamente l'equilibrio della regolazione ematica di uno dei suoi due elementi fondamentali, fa necessariamente traboccare la bilancia dal lato opposto, creando uno stato di « prevalenza midollare » che quelle pronte capacità di adattamento, cui abbiamo accennato, rendono necessariamente temporanea.

Se ci riportiamo adesso a quel concetto del perturbamento delle correla-

zioni splenomidollari che abbiamo illustrato a proposito degli animali controllo, per l'interpretazione delle modificazioni ematiche indotte in essi dai raggi X, noi restiamo colpiti dal fatto che gli effetti funzionali ed ematici della splenectomia rassomigliano molto a quelli provocati dalle irradiazioni, nel senso che (v. figura) in entrambi i casi si ha un complesso di variazioni ematiche assai simili (aumento numerico dei globuli bianchi e rossi, e prevalenza dei neutrofili sui linfociti).

Questa identità di risultati ha una grande importanza, perchè se nel caso della splenectomia le modificazioni ematiche rappresentano certamente la conseguenza della soppressione dell'attività splenica, nulla impedisce di attribuire lo stesso significato a quelle, così simili, che seguono all'irradiazione.

Questa constatazione rafforza quindi la nostra ipotesi di un'azione inibitrice esercitata temporaneamente dai raggi X sulla funzione della milza (v. fig.): mentre nella splenectomia si ha una vera e propria soppressione della funzione, con i raggi si provoca una semplice inibizione, ma in entrambi i casi quel che ne risulta è uno stato di « prevalenza relativa del midollo per iposplenia »; tale fenomeno è solo temporaneo per l'intervento compensatorio del Sistema splenico dopo la splenectomia e per la ripresa della milza stessa dopo l'irradiazione; e si comprende come il compenso sia più lento e faticoso nel primo che nel secondo caso.

	Irradiazione		Splenectomia	
	prima	dopo	prima	dopo
	Coniglio 2.		Coniglio A.	
Globuli rossi	5.300.00	5.500.000	5.330.000	6.050.000
Globuli bianchi	6.200	18.000	9.000	22.000
Polin. neutrofili	60 %	75 %	45 %	53 %
Linfociti	36 %	20 %	45 %	25 %

Variazioni ematiche dopo l'irradiazione e la splenectomia.

Ammesso dunque che l'asportazione della milza determini delle modificazioni ematiche ed umorali che ricordano da vicino quelle dei raggi, è chiaro che il far seguire immediatamente, o quasi, l'irradiazione alla splenectomia vuol dire determinare le stesse modificazioni due volte, turbare due volte successivamente nello stesso senso il medesimo equilibrio; equivale insomma a praticare due irradiazioni l'una dopo l'altra; si capisce quindi come il midollo, sotto questo stimolo eccessivo, risponda con una leucopenia (*fase di esaurimento*).

Ma se si dà il tempo al midollo di riprendersi dal primo squilibrio e lo si irradia sol quando la sua prevalenza è affermata, lo vedremo rispondere con una leucocitosi intensa, simile a quella che Rosenow ha visto, negli animali splenectomizzati, seguire allo stimolo batterico (*Fase di iperfunzione*).

Se infine si aspetta che il sistema splenico abbia ultimato la sua opera di compenso e che il midollo » sia tornato sotto la sua tutela », è logico che la sua risposta ai raggi sarà di nuovo tornata normale, come varii Autori hanno potuto constatare (*Fase di funzione normale*).

CONIGLIO A.

	Splenectomia 24-V'	25-V	Raggi X 25-V	26-V	27-V	28-V	29-V	Raggi X 30-V	30-V	1-VI
Globuli rossi . . .	5.330.000	6.050.000	5.450.000	5.530.000	5.550.000	4.900.000	4.300.000	4.800.000	4.990.000	4.390.000
Emoglobina	95	110	100	100	103	90	75	73	90	82
Globuli bianchi . .	9.000	22.000	19.500	10.400	4.600	5.000	5.600	5.400	10-200	3.400
Reticolociti	2.8 %	4 %	3.6 %	3 %	2.9 %	2.9 %	3 %	3 %	3.7 %	3.3 %
Polin. neutrofili . .	45	53	90	70	62	40	55	50	85	70
Polin. basofili . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Polin. eosinofili . .	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Linfociti	45	25	5	22	30	50	40	43	10	17
Monociti	8	5	2	—	2	5	1	5	1	2
Cellule Rieder . .	1	6	1	7	4	3	2	2	2	1
Cellule Türk	1	2	2	1	1	1	1	—	—	—
Cellule istiocitarie	—	7	—	—	1	—	1	—	1	10
Mielociti	. .	2	—	—	—	—	—	—	1	—
Normoblasti	—	—	+	+	—	—	—	—	+	+
		N.B. I granulociti si presentano molto alterati: frequenti ombre nucleari.								

CONIGLIO B.

	Splenectom. (18-IV)		Raggi X		2-V	5-V	Raggi X		9-V	10-V
	18-IV	21-IV	30-IV	1-V			8-V	8-V		
Globuli rossi . . .	6.000.000	6.300.000	6.400.000	5.300.000	5.500.000	6.010.000	5.800.000	5.950.000	6.300.000	*Obitus.*
Emoglobina	90	95	96	78	78	92	90	93	100	
Globuli bianchi . .	7.800	14.000	7.400	9.000	10.400	11.000	9.300	14.000	7.500	
Reticolociti	2.8 %	4 %	3.2 %	3 %	2.7 %	2.5 %	3 %	..	..	
Polin. neutrofili . .	63	66	75	67	60	60	55	90	78	
Polin. basofili . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Polin. eosinofili . .	1	—	1	—	—	—	—	—	1	
Linfociti	32	30	22	27	33	32	33	8	15	
Monociti	3	3	1	2	3	4	5	1	4	
Cellule Rieder . .	1	—	1	2	2	1	1	1	1	
Cellule Türk	—	1	—	1	1	1	2	—	1	
Cellule istiocitarie	—	—	—	1	1	2	4	—	—	
Normoblasti	—	..	..	..	..	..	..	..	.	

Coniglio C.

	Splenectomia 22-III	28-III	Raggi X 29-III	30-III	31-III	Raggi X 2-IV	2-IV	3-IV	4-IV	6-IV	
Globuli rossi . . .	5.550.000	5.800.000	5.300.000	5.000.000	5.700.000	**5.200.000**	5.500.000	4.800.000	5.000.000	4.600.000	*Obitus.*
Emoglobina	80	90	80	70	66	60	70	65	70	68	
Globuli bianchi . .	7.000	8.000	33.500	4.300	2.800	4.000	9.200	8.000	4.500	6.000	
Reticolociti	1.5 %	4 %	6.4 %	3.1 %	2.7 %	3 %	3.8 %	3.6 %	3 %	—	
Polin. neutrofili .	59	46	90	60	55	70	95	70	58	55	
Polin. basofili . . .	—	—	1	—	—	—	—	1	—	1	
Polin. eosinofili . .	1	1	2	—	—	—	—	—	—	—	
Linfociti	32	45	7	35	37	20	4	22	35	40	
Monociti	6	3	—	2	3	5	1	4	3	2	
Cellule Rieder . .	1	—	—	1	1	2	—	1	1	—	
Cellule Türk	1	1	—	1	2	2	—	2	1	—	
Cellule istiocitarie	—	2	—	1	2	1	—	—	2	2	
Mielociti	—	2	—	—	—	—	—	—	—	--	
Normoblasti	..	..	..	..	..	..	.	..	..	..	

CONCLUSIONI.

L'azione dei raggi X sugli elementi del sangue circolante e sugli organi emopoietici è studiata in 4 animali normali e 4 splenectomizzati. In base ai risuiltati ottenuti si esprime l'ipotesi che i raggi agiscano perturbando il sistema di correlazioni che normalmente legano la milza al midollo e presiedono alla regolazione delle loro rispettive funzioni; tale equilibrio sarebbe turbato in modo da determinare in un primo tempo una fase di prevalenza midollare per inibizione temporanea della funzione splenica (onde la leucocitosi, con neutrofila e linfopenia) e in un secondo una prevalenza della milza per esaurimento temporaneo della funzione midollare (leucopenia con neutropenia e linfocitosi).

La splenectomia agirebbe in senso analogo alla irradiazione, provocando una fase di prevalenza midollare che durerebbe sino a che il « sistema splenico » non abbia preso il posto della milza scomparsa e ristabilito il perturbato equilibrio umorale.

L'azione dei raggi su un animale splenectomizzato raggiunge effetti diversi, a seconda del tempo lasciato trascorrere tra l'intervento operatorio e la irradiazione; infatti, una irradiazione troppo precoce aggiungendo la sua azione di eccitamento a quella già esercitata dal fatto stesso della splenectomia determina un esaurimento della funzione del midollo per eccesso di stimolo; una irradiazione praticata dopo 7-10 giorni trova un midollo iperfunzionante, in stato di « prevalenza » e provoca delle reazioni intense; infine, un'irradiazione praticata a troppa distanza dalla splenectomia non dà più che dei risultati normali, giacchè il danno funzionale provocato dall'asportazione della milza ha avuto il tempo di essere riparato per l'intervento degli altri organi a funzione affine (milze succenturiate, glandole emolinfatiche, sistema reticolo endoteliale ((?)).

Roma, fine giugno 1932 - X.

RIASSUNTO.

L'A. studia le modificazioni indotte dai raggi X nel quadro ematologico degli animali normali e smilzati; e propone un nuovo schema d'interpretazione di codeste modificazioni, basato sul concetto di un antagonismo splenomidollare.

LETTERATURA.

ALESSANDRI. *Reperti sperimentali dell'azione dei raggi X sul sangue circolante.* Archivio di Radiol., 6, 1927.

ASZODI. *Das Blutbild der splenektomierten weissen Ratte.* Bioch. Zeitsch., Bd. 162, 1926.

AUBERTIN et BEAUJARD. *De l'action des rayons X sur les myélomatoses.* Arch. malad. coeur, 5, 1914.

AUBERTIN et BEAUJARD. *Action des rayons X sur le sang et les horganes hématopoïetiques.* C. R. Soc. Biol., 58, 1905.

AZZI e LASCHI. *Irradiazioni Roentgen a distanza con piccole dosi e crasi sanguigna.* Riv. Rad. e Fis. Med., 3, 1931.

BACKMAN, LOUIS et HULTGREN. *Influence de l'intervention chirurgicale, en particulier de l'extirpation de la rate, sur la teneur du sang en thrombocytes.* Compt. rend. Soc. Biol., 94, 1926.

BARCROFT. *Die Stellung der Milz im Kreislaufsysthem.* Ergebn. der Phys., 25, 1926.
BAYER. *Funktionen der Milz.* Berlin, 1900.
BECCHINI. *Sulla patogenesi delle modificazioni leucocitarie dopo raggi X.* Radiol. Medica, 3, 1928.
BIGNAMI. *La radioterapia delle emopatie.* Congr. Radiol., Torino, 1930.
BINET. *La rate, reservoir des éléments figurés du sang ecc.* Assoc. d. Phys. de langue Franç., Strasbourg, 1927.
BRULLOWA und NEJELOWA. *Ueber das weisse Blutbild nach Milzebestrahlungen.* Ztbl. f. d. ges. Radiol., I, 1927.
CAFFARATI. *Contr. allo studio sulle modificazioni quantitative degli elementi del sangue nei radiologi e nel personale addetto agli Istituti di Radiologia.* Rad. Medica, 9, 1922.
CAPOCACCIA e VALLEBONA. *L'azione dei raggi X sui tessuti d'origine mesenchimale; raggi X e app. reticolo-istiocitario.* Radial. Medica, 1930.
CASATI. *Ricerche sperimentali sull'azione dei raggi X sulla milza.* Pathologica, vol. 23, 1931.
CASATI. *Experimentelle Untersuchungen über Roentgenwirkung auf das Knochenmark.* Strahlenther., Bd. XXXII, 1929.
DELL'ACQUA e ZOPPELLARI. *Nuove ricerche sperimentali sull'azione biologica delle radiazioni sul sangue circolante.* Radiol. Med., 17, 1930.
DE RENZI. *Sulla splenectomia.* Morgagni, 1880.
DI GUGLIELMO. *Le malattie del sangue e degli organi emopoietici.* Trattato Italiano Med. Int., 1931.
DOMINICI e GIORDANO. *La contrattilità della milza studiata particolarmente in rapporto alle modificazioni di volume dell'organo e alle alterazioni periferiche del sangue.* Arch. per le Sc. Mediche, agosto 1929.
FERRATA. *Le emopatie* Milano, 1923.
FREY und HAGERMANN. *Adrenalin Lymphocytose zur Funktionsprüfung der Milz.* Zeit. f. klin. Med., 1921.
FROLA. *Effetti dell'irradiazione con raggi X sul quadro ematologico degli animali splenectomizzati.* Pathol., vol. XXI, 1929.
GARGASOLE. *La leucocitosi digestiva dopo splenectomia.* Arch. Pat. e Clin. Medica, 1928.
GAVIATI. *Sulle alterazioni morfologiche e degenerative del sangue di animali sottoposti ai raggi X, studiate col metodo della colorazione vitale.* Haematologica, 1920.
GIRAUD et PARES. *La crise hémoclasiques du mal des irradiations pénétrantes.* Presse méd., 75, 1921.
GHIRON e MARINO. *Alterazioni del sangue e del tessuto epatico nei conigli neonati splenectomizzati.* Bull. e Atti R. Accad. Med., Roma, 1926.
GODARD et PALIOS. *La splénéctomie.* Rév. de Chirurg., 50, 1931.
GOSIO. *Leucocitosi adrenalinica nella leucemia.* Policl., Sez. Med., 3, 1930.
GREPPI. *Splenomegalia emolitica ecc.* Ibid., 6, 1927.
GUTZEIL. *Milz und Blutveränderungen.* Med. Klin 45, 1930.
HIRSCHFELD und FABISCH. *Experimentelle Untersuchungen über das rote Blutbild nach der Splenektomie.* Folia Haemat.. 37, 1922.
HIRSCHFELD e FONTANA. *Malattie del sangue.* Ed. Vallardi, 1928.
KÄMMERER. *Ueber die chronischen Milzschwellungen.* Münch. Med. Woch., 4, 1932.
KATSURA. *Ueber die Veränderungen des Blutbildes nach Roentgenbehandlung der Milz.* Tohoku J. exp. Med., 16, 1930.
KELLER. *Der Einfluss der Splenektomie auf das rote Blutbild beim Meerschweinchen.* Folia Haemat., Bd. 44, H. 4.
KRAUSE e ZINGLER. Citati da SICILIANO.
KRUMBHAAR, MUSSER and Co. *The blood picture of various periods after splenectomy.* J. of exp Medic., 18, 1913
LOLLY. *Leucocytes et Rayons X.* Strasb. méd., 19, 1925.
JOLLY et LACASSAGNE. *De la résistance del leucocytes du sang vis-à-vis des rayons X.* Cpt. rend. Soc. Biol., Paris, 89, 1923.
LACASSAGNE et GRIGOUROFF. *De l'action des radiations sur les leucocytes du sang étudiée au moyen de la méthode des cultures.* J. de rad. et d'éléctr., II, 1927.
LEGA. *Ricerche sulla genesi megacariocitica delle piastrine ecc.* Haemat., vol. IX, 1928

LEO LIRA (DI). *Léucopénie provoquée par le benzol et les rayons X chez les animaux sans rate.* Cpt. rend. Soc. Biol. Paris, XCVIII, 1928.
LEVI. *Osservazioni sulla costituzione morfologica del sangue dopo la splenectomia.* Pathol., XXI, 1929.
MAYNEORD and PINEY. *Azione dei raggi X sugli organi ematopoietici.* Lancet, 37, 1928.
MEO COLOMBO. *Le modificazioni del sangue nella radioterapia dell'ipofisi e dell'epifisi.* Pol., Sez. Medica, 7, 1925.
MICHELI. *Splenomegalie emolitiche.* XXXV Congresso di Med. Int., Genova, 1929.
MIDON ANDIA. *Behandlung der Lungentuberkulose durch die Leukocytolise, hervorgerufene durch Roentgenbestrahlung der Milz.* Rev. de Diagn. y Trat. Medico, 6, 1926.
MIRABILE. *La leucocitosi digestiva da HCl nei cani splenectomizzati.* Rif. Medica, 1924.
MÜHLBRANDT. *Ergebnisse der Milzextirpation.* Dtsch. Zeit. Chir., Bd. 228.
MURPHY e MORTON. *Studies in lymphoid activity.* J. exp. Med., 22, 1915.
NUVOLI. *Studii sperimentali sulle modificazioni della crasi sanguigna in rapporto alla qualità dei raggi X.* Congr. delle Scienze, Napoli, 1924.
PACETTO. *Ricerche sperimentali sulla funzione endocrina della milza nell'emopoiesi ecc.* Arch. Sc. Biol., II, 1928.
PAPPENHEIM. Citato da SICILIANO.
PARRISIUS. *Röntgenbehandlung Innerenkrankheiten,* ed. Leipzig, 1926.
PEARCE and CASEY. *Studies in the blood citology of the rabbit. I Blood counts in normal rabbits.* The J. of exp. Med., 51, 1930.
PEREZ. *Contributo alla splenectomia.* Policl., Sez. Chir., 1907.
ROESE. *Die Erythrozyten nach der Splenektomie.* Zeit. f. klin. Med. deb., 1925.
SCHIAVONE PANNI. *Fisiopatologia della milza.* Napoli, 192
SCHILLING. *Anzeichen an der hormonalen Tätigkeit der Milz.* Deut. Med. Woch., 17, 1932.
SERRA e LODOLI. *La resistenza leucocitaria nelle sepsi.* Policl., Sez. Medica, 1932.
SICILIANO. *Commenti e problemi intorno alla radioterapia delle malattie del sangue.* Congresso Radiol., Torino, 1930.
SICILIANO e BANCI BUONAMICI. *Studio sul midollo osseo sotto l'azione dei raggi X.* Arch. di Radiol., 6, 1930.
SILVESTRINI. *L'estirpazione della milza nella patologia del fegato e del sangue.* Bologna, 1915.
SORGE. *Note cliniche e sperimentali sugli effetti dell'asportazione della milza.* Riv. di Pat. sperim., I, 1926.
TANAKA SADAO. *Experimentelle Untersuchungen über die morphologische Veränderungen des Blutes durch Roentgenbestrahlung der Milz.* Okay. Igak. Zasshi, 1930.
TÈSTONI. *La poliglobulia da agenti fisici e chimici negli animali splenectomizzati in rapporto all'epoca della splenectomia.* Arch. intern. de Pharm. et de Thér., 1930.
TURANO. Atti del IX Congresso It. di Radiologia, Torino, 1930.
UYENO. *Ueber den Einfluss der Milzextirpation auf einige Eigenschaften des Blutes u. s. w.* Folia Haemat., 4, 1928.
YAMAMOTO. *Ueber den Einfluss der Milzextirpation auf einige Eigenschaften des Blutes.* Okay. Igak. Zasshi, 1930.
VARGA. *Untersuchungen der Wirkung von roentgenbestrahlten Leber- Milza- -und Magenextrakten an entmilzten Ratten.* Gyogyaszat, 1931, II.
VIALE. *La milza organo regolatore del numero dei globuli rossi e bianchi circolanti.* Arch. di Fisiol., vol. 25, 1927.
VIANELLO. *Ricerche sulle modificazioni nel numero e nella formula degli elementi del sangue, determinata dalle deboli dosi di raggi X sulla milza.* Rad. Med., vol. X, 1923.
WALTZ. *Ueber den Einfluss der Milz auf das rote Blutbild und auf die Knochenmarksfunktion.* Zeit. exp. Med., Bd. 31, 1922.
WEISS und KOLTA. *Die Rolle der Milz bei der Blutbildung.* Ibid., 57, 1927.
WOENCKHAUS. *Beitrag zur Allgemeinwirkung der Roentgenstrahlen.* Verh. Dtsch Ges. inn. Med., 1930.

III.

Sanatorio Umberto I - Livorno.

Sulla frenicoexeresi.

Dott. P. Marabottini Marabotti, primario - Dott. F. Winspeare, assistente.

Sono passati ormai più di venti anni da quando il viennese Stuertz praticò per la prima volta la sezione del nervo frenico come trattamento terapeutico di caverne tubercolari della base del polmone. Altri dieci anni sono trascorsi dall'epoca in cui Felix dimostrò che per ottenere la paralisi completa e duratura del diaframma è necessario ricorrere allo strappamento, o come più propriamente conviene dire, alla exeresi del frenico.

Da allora i chirurghi e i tisiologi di tutto il mondo, sedotti dalla relativa semplicità e innocuità dell'operazione e dagli incontestabili vantaggi che essa apporta, l'hanno applicata su larga scala nei più diversi casi della patologia bronco-polmonare, sconfinando ben presto dal campo della tubercolosi vero e proprio, dove tuttavia tale procedimento ha trovato e troverà, come è logico, le sue più comuni ed importanti applicazioni.

Di pari passo con l'estendersi del metodo è nata e si è sviluppata una abbondantissima letteratura sull'argomento, sicchè oggi prendere a trattare *ex professo*, della Frx, come noi facciamo, potrebbe sembrare vana e superflua fatica.

Ma, appunto chi ha scorso anche superficialmente qualcuno di tali numerosi lavori, avrà facilmente potuto constatare come i tisiologi siano lontani dall'aver trovato un terreno di comune intesa anche per ciò che riguarda problemi di importanza capitale nell'applicazione di questo metodo terapeutico.

Nella valutazione stessa dei resultati la discordanza dei pareri è grande, e lo studio delle statistiche spesse volte oscure e contradditorie, non contribuisce sempre a rischiarare le idee in materia.

Certo in questi ultimi dieci anni molte prevenzioni sono cadute e di molto idee errate che peraltro parevano assiomatiche agli albori del metodo, è stata fatta giustizia. Al lume dell'esperienza e sopratutto delle cognizioni sulla fisio-meccanica polmonare, nessuno riterrebbe oggi indicazione unica ed elettiva della Frx, la localizzazione basilare di caverne polmonari.

Ma per ciò che riguarda le indicazioni e sopratutto la tempestiva applicazione della Frx, lo studioso s'imbatte nei più disparati per quanto autorevoli pareri. Chi ancor oggi la considera come un'operazione di ripiego, chi come la prima rampa da salire per attingere più tardi la vetta della toracoplastica e chi vorrebbe vederla elevata alla dignità di metodo collassoterapico per eccellenza, da applicarsi precocemente a tutto scapito, come ben si comprende, di quel metodo che aprì genialmente la luminosa via della collassoterapia polmonare, vogliam dire del Pneumotorace artificiale.

Nè minor discordanza sussiste per ciò che riguarda il meccanismo d'azione della frenicectomia la cui interpretazione ha subìto anch'essa una completa revisione.

Molti sono dunque i punti controversi di una quistione importante e vitale come la giusta valutazione della Frx, che investe in pieno il complesso

ed assillante problema della terapia della tubercolosi polmonare. E, se si riflette a quanto pochi sono i mezzi di cui ancor oggi disponiamo per combattere il grande flagello sociale rappresentato da questa malattia, non parrà inutile che ciascuno cerchi di approfondire, secondo le proprie possibilità la praticità e l'efficacia di questo metodo di cura.

Per ciò nel nostro lavoro noi prenderemo in esame, cercando di trarne conclusioni pratiche, tutti i principali punti di vista sull'argomento della Frx, limitando naturalmente il nostro studio ai lavori più importanti ed originali; e poichè l'esperienza personale, per quanto possa esser limitata, ha un suo speciale e non trascurabile valore, esamineremo i resultati da noi ottenuti sugli ammalati del nostro Sanatorio sottoposti all'operazione di Felix.

***

Il concetto informatore di tutti i metodi collassoterapici che sono man mano venuti sorgendo sull'orizzonte della tisioterapia, dopo la introduzione nella pratica del Pneumotorace artificiale, deriva da quello che guidò la mente geniale di Carlo Forlanini nella intuizione dei benefici immensi che il suo metodo avrebbe potuto apportare nella cura della tubercolosi polmonare. Lo scopo che si proponevano questi metodi era infatti di raggiungere l'immobilità assoluta o relativa del polmone, la messa in riposo dell'organo malato che assai più facilmente sarebbe andato incontro in tal modo a processi di cicatrizzazione e di riparazione.

Tra i metodi collassoterapici sorti in un primo tempo soprattutto come succedanei del Pneumotorace, la Frx è quello che più di ogni altro si è imposto all'attenzione dei Tisiologi per la semplicità della tecnica operatoria e per la bontà dei risultati.

Scarsa importanza agli effetti pratici ha avuto il periodo decennale che va dal 1912 al 1922, in cui veniva praticata la resezione del nervo frenico al collo, cosicchè si otteneva soltanto una transitoria paralisi diaframmatica tutt'altro che sufficiente a raggiungere lo scopo. Ma, dopo che le indaginose e pazienti ricerche di Felix sulle anastomosi del nervo, ebbero portato ad una sostanziale modifica dell'atto operatorio — che bene a ragione oggi va sotto il nome appunto di « operazione di Felix » — e alla sezione venne sostituita l'exeresi del frenico, le applicazioni del metodo crebbero rapidamente per numero ed estensione e fu necessario rivedere i concetti che fino allora avevano guidato i Tisiologi nella scelta dei casi e nell'interpretazione dei risultati.

Frattanto ad illuminare maggiormente il problema del meccanismo d'azione di questo atto operativo che, come abbiamo accennato, veniva, agli inizi del metodo, fatto consistere troppo semplicisticamente in un effetto locale determinato dalla paralisi e dall'innalzamento dell'emidiaframma, venivano gli studi sul meccanismo d'azione del Pneumotorace artificiale al quale oggi nessuno saprebbe più negare — oltre alla sua azione di indole meccanica e perciò squisitamente locale — un'azione generale di probabile natura immuno-biologica.

Certo, per ben comprendere il perchè dei mutamenti indotti nel polmone ammalato dalla Frx, è necessario poter valutare a distanza i mutamenti stessi; non è quindi da stupirsi se ancora oggi, data la relativamente giovane età del metodo, l'accordo completo non è raggiunto su questo importante argomento. Sull'immobilità del diaframma persino, che pure rappresenta un cardine della quistione, si è levata qualche voce discorde ad asserire che la Frx

non assicura sempre un tale resultato, e in Italia Silvestrini prima e, più recentemente, Rossi (1928) hanno confortato questa loro asserzione con dati sperimentali ottenuti operando su cani venendo in tal modo a negare implicitamente ogni efficacia terapeutica al metodo. Però, oltre a notare con Riccitelli che le indagini sperimentali condotte sul cane sano sono cosa assai diversa dalla Frx praticata sull'uomo tubercolitico, le numerose statistiche su centinaia di operati anche osservati a distanza di anni dall'intervento, e l'esperienza clinica e radiologica che può avere chiunque abbia osservati soggetti frenicectomizzati, stanno a dimostrare che, quando la tecnica operatoria segnita è stata esatta, la paralisi dell'emidiaframma è un fenomeno costante. Essa è inoltre necessaria e talvolta sufficiente al buon esito dell'operazione. L'immobilizzazione del diaframma non è infirmata dalla persistenza di un movimento di tipo inverso al normale; movimento di natura passiva che in qualche caso, a una certa distanza dall'operazione, si può osservare radioscopicamente, e che è prodotto dalla aspirazione esercitata sull'emidiaframma dal vuoto pleurico e dalla spinta degli organi addominali (Fenomeno paradosso del Kiembock).

Una volta verificatasi la paralisi del diaframma, ne viene di conseguenza la possibilità da parte del diaframma stesso, di seguire il polmone nel suo processo di retrazione e di sclerosi. L'innalzamento del diaframma, che è divenuto un setto muscolare passivo ed inerte, è favorito dalla spinta dei visceri addominali. Tale innalzamento non è immediato nella sua totalità, bensì progressivo, e nei diversi individui è assai variabile (da pochi giorni a qualche mese) il tempo occorrente perchè l'elevazione diaframmatica raggiunga il suo massimo.

Sui due fenomeni testè descritti poggia il più intimo meccanismo d'azione della Frx.

Per Morelli e Morone questo è rappresentato dal fatto che, con la soppressione della funzionalità del diaframma, viene a scomparire la maggior forza traente del polmone, cosicchè viene annullata la principale causa di disgregazione del parenchima leso, e viene favorito il potere di retrattilità dell'elastico polmonare.

Secondo Donati e Vannucci, i rami simpatici che si trovano nel frenico stesso e che vanno a innervare il polmone, subiscono una notevole alterazione con ripercussioni sulla secrezione bronchiale e sul ritmo respiratorio.

Per studiare appunto l'entità delle alterazioni indotte sul sistema simpatico dall'intervento, Bonadies ha ricercato in 54 frenicectomizzati il comportamento del riflesso oculo-cardiaco, giungendo a conclusioni negative.

Per Ricci l'eliminazione della forza traente in basso produce la tendenza al sollevamento del margine inferiore delle caverne e quindi il loro appiattimento.

Per Bernard e Poix, la retrazione polmonare è in dipendenza della elasticità fisiologica del tessuto sano e del potenziale di sclerosi retrattile delle lesioni. Questi AA. mettono in evidenza il fatto già osservato da Berard e Dumarest che l'ascensione diaframmatica è un fenomeno passivo il cui valore non corrisponde a quello della sclerosi cicatriziale, sicchè elevazioni anche mediocri possono essere seguite da resultati eccellenti e, al contrario, forti innalzamenti da resultati assai modesti o addirittura negativi.

Dumarest e Berard oltre alla immobilizzazione e riduzione di volume del polmone, annettono notevole importanza alle modificazioni circolatorie e lin-

fatiche indotte dalla Frx sul polmone ammalato, modificazioni che favoriscono il processo di sclerosi.

Anche Paolucci ritiene che l'azione favorevole esplicata dalla Frx sia dovuta oltrechè al fattore immobilizzazione, a complesse modificazioni circolatorie e nervose.

Il Radaelli dopo aver notato che la riduzione di ampiezza del cavo pleurico si fa secondo l'asse longitudinale, spiegando in tal modo il beneficio che possono trarre da questa operazione anche lesioni para-ilari e apicali, asserisce che l'azione della Frx è favorita altresì da azioni modificatrici di circolo presumibilmente in prevalenza limitatrici della circolazione linfatica.

Per altri, analogamente a quanto oggi si tende ad attribuire al pneumotorace, si deve ammettere anche nella Frx un processo di autovaccinazione.

Certo è che oggi tutti gli autori sono concordi nell'accettare l'importanza capitale del fattore retrazione polmonare; non tutti però vanno d'accordo circa la possibilità che tale retrazione avvenga ugualmente in tutte le zone polmonari. È questa diversità di apprezzamento una delle ragioni principali che impedisce una identità di vedute circa le indicazioni del metodo.

***

Fino a quando nell'interpretazione dell'azione benefica della frenicectomia, ha dominato il concetto dell'importanza della compressione esercitata sul lobo inferiore del polmone dall'emidiaframma innalzato, era naturale che come indicazione elettiva dell'intervento venisse considerata la localizzazione basilare di caverne tubercolari.

L'esperienza clinica e l'evoluzione subita dal concetto informatore dell'operazione, hanno dimostrato che tale esclusivismo non ha ragion d'essere, e che più della sede della lesione hanno importanza l'età e l'estensione di essa. Il Radaelli ritiene che oltre alle lesioni basilari risentano il massimo beneficio dall'intervento quelle localizzazioni nella regione ilare e parailare, cioè nelle regioni maggiormente dotate di elasticità strutturale. Del resto, secondo questo Autore, ogni lesione polmonare può beneficiare dall'operazione indipendentemente dalla sua sede, e ciò in ragione della riduzione dell'elasticità di funzione delle zone malate.

Per quanto concerne le lesioni tubercolari del lobo superiore, oltrechè dai risultati della nostra casistica che si riferiscono quasi esclusivamente a lesioni apicali o subapicali appare chiaro dalle statistiche della maggioranza degli autori che tali lesioni possano trarre vantaggi notevolissimi dall'operazione di Felix.

In un primo tempo parve, è vero, anche in seguito a ricerche sperimentali condotte su animali, che dopo l'exeresi del frenico si istituisse una maggiore mobilità vicaria dell'apice polmonare. Ma a questo proposito un'interessantissima e assai recente memoria di L. Riccitelli, dimostra che studiando a distanza gli effetti della Frx, si giunge a conclusioni diametralmente opposte. Questo A. in seguito allo studio della meccanica respiratoria con il toracografo, formula inoltre l'ipotesi che la regione apicale sia, normalmente, quella che più di ogni altra viene cimentata dal movimento respiratorio. Se ciò è vero non sembrerà affatto assurdo considerare indicazione elettiva della Frx l'esistenza di lesioni tubercolari del lobo superiore.

Ma, lo ripetiamo, di fronte al numero davvero imponente di resultati clinici brillanti ottenuti nelle più varie ubicazioni dei focolai tubercolari è vano

e sterile sottilizzare perdendoci dietro a ipotesi più o meno nebulose, e voler cercare ad ogni costo una indicazione elettiva, in rapporto alla sede delle lesioni. Meglio concludere come fa, per non citare altri, L. Bernard che, nel consigliare una Frx non bisogna lasciarsi influenzare da concetti troppo esclusivistici circa la localizzazione più o meno alta delle lesioni.

Una sola riserva ci sembra doveroso citare in questo campo ed è quella avanzata da Morin e Routureau, i quali contestano la efficacia della Frx nei casi di lesioni cavitarie che, raggiungendo la zona corticale, entrano, coll'intermezzo della pleura, in contatto con la parete toracica.

Perchè la Frx possa essere efficace è necessario che le parti malate siano circondate da parenchima sano, la cui elasticità permetta al giuoco di retrazione di effettuarsi.

Un criterio assai importante nel porre l'indicazione dell'intervento è quello della maggiore o minore anzianità delle lesioni. A chi pone mente al giuoco esercitato nel meccanismo d'azione dalla elasticità fisiologica del tessuto sano e dal potenziale di sclerosi retrattile delle lesioni stesse, appare evidente che in caso, ad esempio, di caverna tubercolare circondata da un guscio di tessuto fibroso, ben poco — per non dir nulla — ci sarà da attendersi dalla Frx. Da ciò scaturisce logicamente il corollario che quanto più recente è l'età della caverna, tanto maggiori saranno le probabilità di successo.

Altro importante argomento è costituito dall'esistenza, dalla ubicazione e dall'estensione di aderenze pleuriche.

Mentre per Radaelli l'ascesa dell'emidiaframma è proporzionale alla libertà del cavo pleurico da aderenze, secondo Bordet, molte aderenze della base non ostacolano affatto l'innalzamento stesso. Se nei primi anni dell'applicazione del metodo, molti autori opinavano che specialmente vaste aderenze a tipo di corazza, non permettendo la retrazione dell'elastico polmonare, rendessero inefficace la Frx, ecco che Dumarest e Berard asseriscono che la capacità di retrazione del parenchima non è necessariamente limitata dalla presenza di una sinfisi pleurica, chè anzi riducendo questa la respirazione costale e provocando una immobilizzazione parietale, viene ad esercitare un'azione sinergica con la paralisi del diaframma concorrendo insieme con essa a immobilizzare il polmone.

Cecchini e Pizzagalli riferiscono resultati favorevoli in casi nei quali in seguito a versamento di pneumotorace, si era formato un esteso fibro-torace che aveva fuso in un solo blocco aderenziale polmone, pleura, pericardio e cuore con notevole spostamento cardio-mediastinico.

Secondo Bernard e Poix, quando la tendenza alla retrazione fibrosa ha già raggiunto il suo massimo come in certi fibro-toraci, la Frx non può più esercitare un'azione sclerosante.

Bani ha ottenuto ottimi resultati in 97 operati tutti con aderenze pleuriche assai estese, talora con veri fibro-toraci parziali.

Per Leuret e Caussimon, ogni caso di pneumotorace sinfisario deve essere sistematicamente trattato con la Frx.

Morin e Routureau affermano che nelle condizioni di sinfisi pleurica totale, le migliori indicazioni della Frx sembrano realizzate allorquando le lesioni sono relativamente recenti, non troppo importanti, e quando non siano accompagnate da segni di retrazione troppo accentuati. Meglio ancora quando questi non esistono affatto. Tuttavia anch'essi registrano una guarigione in un individuo in cui i segni di retrazione erano assai avanzati.

Cardis e Joannette ritengono che la scissura arcuata di una lobite superiore implicante l'anzianità della lesione costituisca elemento sfavorevole all'esito prognostico della frenicectomia.

Anche per Roger e Pigeon è necessario per avere un'indicazione ottima che i segni di retrazione siano piuttosto discreti e che il processo fibroso della lesione si distingua per dei segni clinici che traducano il suo debole potenziale evolutivo.

Si comprende facilmente che nel porre l'indicazione rigorosa di una Frx, ha somma importanza anche lo stato del polmone controlaterale e in linea generale tutti ammettono che è lecito porre tale indicazione anche nei casi di bilateralizzazione in cui non si osservino controlateralmente che delle lesioni discrete, non evolutive. Sono su per giù le medesime indicazioni del Pnx artificiale; ci riserviamo di ritornare sull'argomento quando toccheremo la questione della preferenza da accordare a l'uno o all'altro metodo di collassoterapia.

Del resto oggi viene praticata la frenicectomia bilaterale. È interessante notare che le prime operazioni del genere furono praticate durante la guerra da Jehn su feriti affetti da gravi forme tetaniche con spasmo del diaframma. Fu così dimostrata la possibilità della Frx bilaterale che soltanto vari anni dopo entrò nel campo della terapia antitubercolare.

Iselin in Francia è favorevole a questo intervento, non così Sergent e Rist. Sergent osserva molto argutamente che noi non conosciamo ancora bene l'azione fisiologica dei frenici e che gli sembra un po' preoccupante veder sopprimere d'un colpo due nervi che servono senza dubbio a qualche cosa anche se non si sa ancora a che!

Pigger porta un contributo statistico di 21 casi con 18 notevoli miglioramenti, una guarigione e uno immutato.

Alcuni autori francesi sostengono poi che la Frx destra darebbe risultati migliori che non la sinistra. Questo fatto, del resto non spiegato in nessun modo, non sembra corrispondere alla realtà.

Altri casi che possono beneficiare della Frx sono i pio-pneumotoraci con fistola polmonare interna bassa; le bronchiettasie senza ristagno putrido, non eccessivamente grandi e prevalentemente basilari e monolaterali; i casi di ascesso polmonare del lobo inferiore non molto ampi e senza ristagno putrido.

⁂

La nostra statistica poggia su 36 casi di ammalati ricoverati nel nostro Sanatorio operati di Frx dal chiarissimo prof. Giulio Anzilotti, primario chirurgo dell'Ospedale Costanzo Ciano di Livorno, al quale vogliamo qui rivolgere un sentito ringraziamento per la sua preziosa opera che attesta ancora una volta quanto possa essere feconda di bene la opportuna collaborazione fra medici e chirurghi nel campo della Tisiologia.

CASO I. — B. Irma, a. 20, nubile, da Livorno.
Entra il 21-IV-28. Ammalata da sei mesi con tosse, deperimento, emottisi frequenti e copiose. Presenta lesione fibro-ulcerativa del lobo superiore e medio di destra. Irrealizzabile di Pnx; persistendo le emottisi il 6-VII-28 si pratica Frx. Innalzamento di cinque dita dell'emidiaframma con immobilità completa. Riduzione notevole dei sintomi polmonari.
A quattro anni di distanza dall'intervento la malata si presenta in ottime condizioni generali, non tosse nè espettorato nè febbre. Non presenza di fatti umidi.

Radiologicamente: emidiaframma sollevato di cinque dita trasverse, immobile. Opacamento del lobo superiore D. con ombre nodulari e cordoniformi a carattere sclerotico; non immagini cavitarie.

Caso II. — F. Bruna, a. 22, vedova, operaia. Massa Marittima.

Entra l'11-IV-29. Da un anno ammalata con febbre, tosse, modico espettorato talvolta ematico. Positiva la ricerca del B. K. nell'escreato. Presenta forma ulcero-caseosa del lobo superiore di D.; scarsi fatti fibrosi apicali a sinistra. Negativo il tentativo di istituire un Pnx destro. Il 9-VI-29 Frx destra. Il diaframma è immobile e rialzato di quattro dita trasverse posteriormente, anteriormente giunge al 4° spazio intercostale. Il reperto ascoltatorio è scarsamente ridotto.

A quattro mesi dall'operazione persistenza di rantoli consonanti sul lobo superiore destro, l'espettorato permane bacillifero sebbene meno intensamente. Radiologicamente si apprezzano sempre segni cavitari per quanto lievemente ridotti.

Viene dimessa dopo altri sei mesi in buone condizioni generali con fatti locali stazionari.

Caso III. — D. Luigi, a. 39, coniugato, contadino Potenza.

Entr. il 31-VIII-28. Pleurite secca sinistra 13 anni fa. Da otto mesi ammalato con tosse, febbre, dolori toracici, deperimento. Espettorazione bacillifera. Presenta infiltrazione ulcero-caseosa del lobo superiore sinistro; scarsi fatti prevalentemente fibrosi a destra. Un Pnx sinistro riesce troppo parziale per potere essere efficiente. Operato di Frx il 10-VI-29.

Il diaframma è assai scarsamente sollevato, il reperto polmonare rimane clinicamente e radiologicamente pressochè invariato. Anche la temperatura permane, nonchè l'espettorazione sempre abbondante e bacillifera.

Dopo sei mesi di ulteriore degenza sanatoriale viene dimesso in condizioni peggiorate.

Caso IV. — A. Riccardo, a 26, coniugato, calderaio. Rosignano M.mo. Entra il 5-III-29. Due anni fa pleurite secca a sinistra non toracentizzata. Attualmente febbre serale, scarsa tosse con modico espettorato talvolta emorragico, bacillifero. Condizioni generali discrete. Presenta infiltrazione fibro-essudativa della metà superiore del polmone di S. con fatti di pleurite plastica alla base.

Esito negativo di ripetuti tentativi di Pnx. Per quanto il paziente migliori nelle condizioni generali, i fatti polmonari rimangono invariati e presenta periodicamente emottisi. Viene eseguita Frx il 3-VII-29. Rapido miglioramento. A distanza di 4 mesi dall'intervento clinicamente si apprezzano solo scarsi rantoli sotto tosse nelle fosse spinose di S. Scomparsa dell'espettorato. Aumento del peso Kg. 6. Il paziente non ha più avuto emottisi.

Radiologicamente si constata l'innalzamento del diaframma e la spiccata tendenza alla fibrosi dei fatti polmonari.

A tre anni di distanza il paziente si mantiene in ottime condizioni e attende al suo lavoro. (Guarigione clinica).

Caso V. — B. Alessandro, a. 26, celibe, aggiustatore. Rosignano M.mo. Entra l'11-IV-29. La malattia iniziò due anni fa con deperimento, tosse, espettorazione muco-purulenta, emoftoe, febbre, disfonia. Condizioni generali discrete. Presenta forma fibro-ulcerativa del lobo superiore S. con caverna sottoclaveare. A D. scarsi fatti fibrosi. Espettorato bacillifero.

Negativo il tentativo di istituire Pnx S. Frx il 9-VIII-29. Clinicamente e radiologicamente, innanlzamento dell'emidiaframma sinistro di tre dita trasverse, con immobilità completa. Riduzione dei fatti ascoltatori. Diminuzione della tosse e dell'espettorato.

Alla distanza di tre mesi notevole ripresa delle condizioni generali. (Aumento peso Kg. 6). Espettorato negativo. Alla ascoltazione scarsi fatti umidi sul lobo superiore sinistro.

A tre anni di distanza le condizioni del paziente si mantengono ottime. Clinicamente e radiologicamente focolai di sclerosi sul lobo superiore sinistro senza segni di fatti cavitari. (Guarigione clinica).

Caso VI. — H. Ottavio, a. 29, commerciante, celibe, da Livorno. Entra il 6-VIII-29, ammalato da circa un anno di forma ulcero-caseosa bilaterale assai più estesa a sinistra dove esiste un'ampia caverna occupante la zona sottapicale. Condizioni generali molto scadenti. Il Pnx non è stato potuto realizzare. Frx il 12-XI-29. Il diaframma è immobile

e sollevato di circa 3 dita senza per altro che si apprezzino modificazioni a carico dei fatti escavativi nè della sintomatologia generale. La forma mantiene il suo andamento evolutivo che sembra subire anzi una certa accentuazione. Morte dopo tre mesi.

Caso VII. — B. Teresa, a. 26, coniugata, da Chianni. Entra il 7-II-29. Un mese fa ha sofferto di polmonite lobare inferiore sinistra; la febbre cadde per crisi al 13° giorno; dopo qualche giorno ricomparve temperatura a tipo piemico, accompagnata da espettorazione fetida talora a guisa di vomica. Clinicamente e radiologicamente si diagnostica ascesso delle dimensioni di un mandarino situato nel lobo inferiore sinistro. Persistendo la sintomatologia nonostante la terapia medica, si procede a Frx il 10-XII-29.

Diminuzione progressiva dell'espettorato e della febbre. Un mese dopo l'intervento persiste solo tosse secca al mattino ed in breve si giunge alla completa guarigione.

Caso VIII. — L. Gilberto, a. 31, coniugato, operaio, da Collesalvetti. Entra il 7-X-29. Ammalato da più di due anni con alternative di peggioramenti e miglioramenti. Presenta vasti fatti ulcerativi sul lobo superiore e medio di destra con infiltrazioni fibrocaseosa della zona sottapicale di sinistra. Si manifestano frequenti e gravi emottisi per cui si tenta istituire Pnx a destra che non riesce; si ricorre allora alla Frx che viene eseguita il 9-I-30.

Scarso innalzamento dell'emidiaframma. Persistenza della sintomatologia generale e locale. Peggioramento delle lesioni bilateralmente. Morte dopo due mesi.

Caso IX. — T. Serafino, a. 26, celibe, operaio, da Ponsacco. Entra il 7-I-30. Ammalato da due mesi con deperimento, tosse con scarso espettorato bacillifero, febbricola serale. Presenta infiltrazione fibro-essudativa nella regione sottoclaveare di sinistra. Non riesce il Pnx. Frx il 4-III-30.

Buon innalzamento ed immobilità dell'emidiaframma.

A quattro mesi di distanza si nota clinicamente e radiologicamente una ascesa dell'emidiaframma di cinque dita trasverse; respiro aspro nella sottoclaveare, non fatti umidi. Aumento di peso 9 kg., espettorato quasi scomparso senza bacilli. Da informazioni assunte recentemente risulta che le sue condizioni si mantengono ottime e che attende al suo lavoro.

Caso X. — D. Lilla, a. 19, nubile, Avenza. Entra il 7-II-30. La malattia iniziò circa due anni fa con pleurite secca sinistra cui seguì tosse, espettorato, febbre. Presenta forma ulcero-caseosa del lobo superiore sinistro con fatti fibro-essudativi a destra con carattere di modica evolutività. Non riuscito il Pnx a sinistra. Operata di Frx il 6-V-30.

Il diaframma si è modicamente sollevato ed è immobile. Un mese dopo l'operazione non si osserva nè clinicamente nè radiologicamente alcuna modificazione delle lesioni polmonari; le condizioni generali tendono a peggiorare. Nel luglio si apprezza poussée evolutiva controlaterale.

Nel settembre le condizioni della paziente sono divenute assai gravi e la famiglia la ritira dal Sanatorio.

Caso XI. — A. Vincenzo, a. 21, celibe. Vietri sul Mare (Salerno). Entra il 18-VI-30. Madre morta per tbc. Polm. Ammalato da 16 mesi con tosse ed espettorato talora ematico. Condizioni generali discrete. Apiretico, tosse con espettorato abbondantemente bacillifero. Presenta forma ulcero-caseosa del lobo superiore sinistro con scarsi fatti fibrosi a destra; la base di sinistra appare immobile. Il tentativo di istituire Pnx riesce negativo. Il 22-VIII-30 Frx a sinistra. Dopo l'intervento si rilevano sempre pressochè inalterati i segni della lesione suddescritta. Radiologicamente si constata notevole sollevamento dell'emidiaframma con immobilità quasi assoluta. La caverna sottoclaveare della grandezza di una moneta da due lire, appare circondata da alone opaco e niente affatto modificata.

Dopo 7 mesi dall'intervento le condizioni cliniche e radiologiche appaiono pressochè invariate, sebbene le condizioni generali siano lievemente migliorate.

Caso XII. — F. Ada, a. 25, coniugata, Rosignano M.mo. Entra il 25-X-29. Un anno fa pleurite essudativa sinistra non toracentizzata. Da circa due mesi deperimento, movimento subfebbrile, tosse con espettorato talvolta ematico. Presenta infiltrazione a tipo fibro-essudativo del lobo superiore di sinistra con postumi di pleurite. Espettorazione bacillifera.

Negativo il tentativo di istituire un Pnx sinistro. Il 22-VIII-30 Frx sinistra. Radiologicamente si nota l'emidiaframma sinistro sollevato sino all'altezza della sesta costa ed immobile. Clinicamente, notevole diminuzione dei fatti umidi che, dopo tre mesi, sono completamente scomparsi. Analogamente l'espettorazione diviene scarsa, negativa pel bacillo di K., finchè scompare del tutto.

Aumento del peso kg. 6. Viene dimessa in ottime condizioni generali e locali. Tale stato permane invariato a tre anni di distanza. (Guarigione clinica).

Caso XIII. — Z. Isabella, a. 19, coniugata, da Reggio Calabria. Entra il 24-VI-30. Un fratello per tbc. polm. L'attuale malattia è iniziata 4 anni fa con emottisi e notevole deperimento. Le fu praticato Pnx artificiale destro che dopo 18 mesi fu sospeso per sinfisi progressiva.

Presenta tosse con espettorato bacillifero, febbricola, astenia, condizioni generali scadenti. Forma fibro-essudativa del lobo superiore di destra con fatti fibrosi non evolutivi a sinistra. Non riuscendo la ricostituzione del Pnx, viene sottoposta a Frx il 22-VIII-30.

L'esame radiologico fa rilevare modico innalzamento del diaframma con riduzione della mobilità. Clinicamente notevole diminuzione dei fatti umidi.

Dopo 4 mesi l'ammalata è apirettica, l'esame dell'espettorato negativo, e, per quanto non molto migliorata nelle condizioni generali, appaiono scomparsi i fatti umidi a carico del polmone destro.

Caso XIV. — M. Luigi, a. 19, studente, da Livorno. Entrato 6-III-30. Ammalato da due anni e mezzo con infiltrazione fibro-essudativa biapicale, a destra estesa anche al lobo medio dove radiologicamente sembra apprezzarsi immagine cavitaria.

Un Pnx destro riesce insufficiente per aderenze tenaci. Frx il 7-IX-30.

Scarso innalzamento del diaframma; non modificazioni apprezzabili nelle condizioni generali e locali.

Dopo due mesi peggioramento nello stato generale. L'intervento non ha potuto impedire l'estendersi del fatto cavitario che si apprezza in maniera evidente sul lobo medio di destra. Anche i fatti di sinistra hanno assunto andamento rapidamente evolutivo. Dopo due mesi morte.

Caso XV. — C. Francesco, a. 28, celibe, falegname, da Chieti. Entra il 7-XII-30. Madre morta per tbc. polm. Il paziente si è ammalato un anno fa con tosse, febbre, deperimento, emottisi. Presenta vasto processo fibro-caseoso dei lobi superiore e medio di destra con caverna sottoclaveare. Espettorato bacillifero. Non riuscito il Pnx, si pratica il Frx il 21-I-31 ottenendosi paresi e innalzamento del diaframma di due spazi intercostali. Col progredire del tempo si ha diminuzione della tosse e del catarro, apiressia, aumento del peso kg. 5.

A sei mesi dall'intervento si apprezzano clinicamente ancora fatti umidi sul lobo superiore, ma in quantità assai ridotta rispetto alla sintomatologia anteriore all'operazione. Radiologicamente la caverna appare appiattita e meno evidente nei suoi contorni. All'uscita dal Sanatorio le condizioni del paziente erano molto soddisfacenti.

Caso XVI. — C. Settima, a. 32, maritata, contadina, da Rosignano M.mo. Entra il 2-12-30. Ammalata da 4 mesi con deperimento, febbricola, emoftoe. Presenta caverna isolata sottoapicale destra. Espettorato bacillifero. Negativi ripetuti tentativi di Pnx destro per invincibili aderenze pleuriche.

Frx il 6-II-31. Notevole innalzamento del diaframma con immobilità completa; riduzione clinica dei sintomi polmonari.

A 4 mesi dall'operazione: apiressia, scomparsa quasi dell'espettorato (negativo l'esame batteriologico) non tosse. Radiologicamente innalzamento del diaframma di 4 dita trasverse. La lesione cavitaria appare ridotta assai di volume e si nota accentuazione delle ombre a carattere sclerotico. L'ammalata esce dal Sanatorio in ottime condizioni che si mantengono tali tuttora.

Caso XVII. — M. Silvia, a. 18, nubile, sarta, da Massa Carrara. Entra il 3-III-31. Proviene da altro sanatorio dove le è stato praticato Pnx destro per lesione ulcerativa del lobo superiore; la bolla d'aria è insufficiente; il fatto cavitario non ne risente alcun beneficio per l'esistenza di vasta aderenza del lobo superiore; esiste modico versamento. La paziente ha febbre, espettorato bacillifero. Il 6-IV pneumotoracentesi. Dopo due mesi il Pnx è quasi completamente riassorbito e si è costituita sinfisi pleurica quasi totale. Le

condizioni generali, la tosse e l'espettorato non accennano a modificarsi. Il 31-VII-31 Frx destra. Modico innalzamento, immobilità completa del diaframma.

A un anno di distanza, notevole miglioramento delle condizioni generali; localmente si apprezzano sempre fatti umidi a carattere cavitario e radiologicamente la caverna appare invariata.

Caso XVIII. — B. Anita, a. 21, a. c., nubile, da Livorno. Entra il 19-IX-31. Ammalata da tre mesi con deperimento, tosse catarro, emottisi. Espettorato positivo per il bacillo K. Presenta infiltrazione fibro-essudativa del lobo medio di destra con caverna parailare. L'ammalata rifiuta l'intervento pneumotoracico; accetta la Frx cui viene sottoposta il 3-X-31. Dopo 8 mesi dall'intervento ottima ripresa delle condizioni generali (aumento kg. 9) scomparsa dell'espettorazione e della tosse. Clinicamente e radiologicamente emidiaframma destro risalito di circa 4 dita trasverse ed immobili, l'immagine cavitaria non è più apprezzabile, respiro aspro tendente al soffiante nell'interscapolo-vertebrale con scarsi rumori secchi sotto la tosse.

Caso XIX. — P. Lamberto, a. 15, studente, Livorno. Entra il 14-VII-31. Padre e una sorella affetti da tbc. La malattia esordì con emottisi improvvisa e abbondante. Dieci mesi fa seguì febbre e deperimento. Presenta estesa infiltrazione fibro-caseosa del lobo superiore destro con fatto cavitario sottoclaveare che all'esame radiologico appare circondato da un alone intensamente opaco.

Il Pnx riesce inefficiente per la scarsa pervietà del cavo-pleurico. Nell'ottobre 1931 Frx. Sollevamento di circa tre dita con immobilità del diaframma. Il reperto ascoltatorio rimane pressochè invariato; così pure la sintomatologia soggettiva. Radiologicamente la immagine cavitaria sottoclaveare appare immutata. Dopo 10 mesi le condizioni del paziente permangono scadenti e, clinicamente e radiologicamente, il reperto è inalterato.

Caso XX. — S. Fernanda, a. 18, nubile, sarta, da Firenze. Entra il 10-VII-31. Anamnesi famigliari fortemente compromessa. Da tre mesi ha tosse come espettorato talora emorragico (bacillifero). Presenta caverna isolata nella sottoclaveare destra. Non realizzabile il Pnx. Frx il 10-XI-31. Innalzamento ed immobilità del diaframma. Risente immediato vantaggio dall'intervento che si palesa con diminuzione della tosse e dell'espettorato, ripresa delle condizioni generali.

A circa un anno dall'operazione, scomparsa di ogni segno di attività delle lesioni polmonari. Notevolmente miglioramento dello stato generale (aumento kg. 8). Radiologicamente si nota la trasformazione fibrosa delle lesioni, con permanenza dell'immobilità e del sollevamento del diaframma.

Caso XXI. — S. Leontina, a. 25, coniugata, da Piombino. Entra il 5-VIII-31. Una sorella morta per tbc. polm. La malattia sembra abbia avuto inizio circa sei mesi or sono con tosse, febbricola e lievi emoftoe ripetute. Condizioni generali discrete. Presenta forma fibro-caseosa del lobo superiore sinistro con fatto ulcerativo nella sottoclaveare. A destra lieve infiltrazione a tipo fibro-essudativo. Espettorato abbondante e bacillifero. Temperatura 37,5-37,8. Si tenta con esito negativo un Pnx sinistro. Operata di Frx il 31-XII-31. Dopo l'operazione si nota clinicamente e radiologicamente immobilità ed innalzamento dell'emidiaframma sinistro fino alla punta della scapola, permangono però invariati i segni clinici e radiologici della malattia. Dopo circa un mese dall'operazione si ha elevazione termica fino a 38 la sera, mentre compaiono a destra gruppi di rantoli crepitanti sul lobo superiore. Viene iniziata auroterapia. La temperatura persiste diminuendo però gradatamente per tutto il mese di febbraio. Alla metà di marzo è apirettica e i fatti umidi a carico del polmone destro sono pressochè scomparsi. La paziente prosegue la chemioterapia aurea.

Attualmente a circa 8 mesi dall'operazione le condizioni generali sono ottime, la tosse è scomparsa, l'espettorato, scarsissimo, è negativo per b. K.

Clinicamente si rileva respiro aspro tendente al soffiante nella fossa sovraspinosa di destra. A sinistra il diaframma, innalzato di circa 4 dita è immobile. Nella sottoclaveare si avverte sempre respiro soffiante, ma non fatti umidi. Radiologicamente l'immagine cavitaria sottoclaveare appare ridotta di volume e parzialmente schiacciata.

Caso XXII. — C. Maria, a. 28 a. c. di Livorno.

Entra il 24-VII-31. Presenta forma ulcero-caseosa a destra, fatti infiltrativi a tipo essudativo a carico del lobo medio di destra.

Condizioni generali molto scadenti. Negativo il tentativo di Pnx; viene operata di Frx il 9-XII-31. Emottisi piuttosto grave dopo l'operazione. Modico innalzamento del diaframma. Persistenza dei segni clinici e radiologici delle lesioni polmonari. Accentuazione dei fatti controlaterali. Lascia il sanatorio dopo 4 mesi peggiorata.

Caso XXIII. — A. Giovanna, a. 24, nubile, da Vico Garganico (Foggia).
Entra il 12-II-31. Tre anni or sono ha sofferto di pleurite secca sinistra e dopo la malattia ebbe emottisi che si ripetè varie volte. Da allora non è più stata bene. Presenta forma fibro-caseosa del lobo superiore sinistro. A destra fatti infiltrativi a tipo fibro-essudativo. Negativo il tentativo di Pnx sinistro. Operata di Frx il 10-XII-31. Immobilità e innalzamento del diaframma alla sesta costa. Scarse modificazioni cliniche e radiologiche.
Dopo due mesi dall'operazione va ancora soggetta a lievi emoftoe. L'espettorato è sempre bacillifero. I fatti umidi però sono notevolmente diminuiti. Radiologicamente: opacamento pleurico della metà inferiore del campo polmonare sinistro; persistenza delle immagini cavitarie.

Caso XXIV. — L. Valeriano, a. 18, celibe, contadino, da Cuneo.
Entra il 7-XI-31. Ammalato improvvisamente tre mesi fa con emottisi, scarsamente deperito ha tosse, espettorato bacillifero, febbre. Presenta forma fibro-essudativa dei due terzi superiori del polmone sinistro con scarsi fatti in prevalenza fibrosi a destra nella zona apicale. Ripetendosi frequentemente l'emottisi si tenta istituire Pnx sinistro che non riesce per aderenze pleurali. La Frx praticata il 4-I-32 dà buoni risultati. Innalzamento di 4 dita e immobilità del diaframma. Riduzione del reperto ascoltatorio polmonare e notevole attenuazione delle ombre radiologiche. È aumentato a tutt'oggi 11 Kg. di peso, non espettora.

Caso XXV. — C. Ercole, a. 32, coniugato, minatore, da Castellazzara.
Entra il 7-II-32. Ha sofferto di bronchite in gioventù. Quattro anni fa pleurite essudativa sinistra non toracentizzata. Da cinque mesi tosse, catarro, febbre serale, deperimento. Espettorato bacillifero. Presenta forma ulcero-caseosa del polmone destro con fatti cavitari sul lobo superiore; postumi di pleurite. A sinistra infiltrazione fibro-essudativa della zona apicale senza caratteri di evolutività. Condizioni generali piuttosto scadenti.
Il Pnx tentato per la frequente insorgenza di emottisi non riesce per aderenze pleuriche. Frx il 4-I-32. Il risultato è piuttosto incerto; modica l'ascensione del diaframma; permangono quasi intatti i fatti clinici rilevabili a carico del polmone destro. L'espettorato e la tosse aumentano, la febbre permane. Le condizioni generali migliorano lentamente. Attualmente si nota base immobile con emidiaframma innalzato di circa due dita; persistenza della sintomatologia clinica e radiologica delle lesioni polmonari; i fatti di sinistra sono pure in lieve peggioramento. La tosse e il catarro in lieve diminuzione, ma questo si mantiene tuttora scarsamente bacillifero.

Caso XXVI. — V. Giuseppe, a. 40, coniugato, portiere, Firenze.
Entra l'8-VI-31. La malattia iniziò 4 mesi fa con emottisi, deperimento e febbricola. Presenta forma fibro-essudativa del lobo superiore sinistro. Da questo lato la mobilità della base è scarsa. Il tentativo di istituire un Pnx emostatico riesce solo parzialmente; la modica bolla d'aria costituitasi non è sufficiente a raggiungere lo scopo per cui il giorno 11-I-32 viene praticata Frx. L'esame clinico e radiologico fa rilevare un assai modico innalzamento del diaframma che peraltro appare immobile. I fatti umidi del lobo superiore sono notevolmente ridotti.
A tre mesi di distanza le condizioni generali sono molto migliorate; il peso è aumentato di Kg. 7. Non si sono più verificate emottisi. L'espettorato è scomparso. Il diaframma per quanto di poco allontanato dalla posizione normale, si mantiene immobile.
Le condizioni generali e locali del paziente rivisto recentemente, si mantengono buone.

Caso XXVII. — L. Giovanni, a. 36, coniugato, falegname, Massa Marittima.
Entra il 7-I-32. Ascesso metapneumonico del lobo inferiore destro con vomiche frequenti ed abbondanti di materiale purulento e fetido; lievi emoftoe. Il tentativo di istituire un Pnx non riesce per impervietà del cavo pleurico. Frx il 10-II-32 con esito favorevole a breve scadenza.

CASO XXVIII. — C. Antonio, a. 22, colono, da Suvereto.

Entra il 2-II-1932. Una sorella morta per tbc. polm. È ammalato da circa sei mesi, con tosse, febbre, deperimento; ha avuto emoftoe, espettorato bacillifero. Presenta infiltrazione del lobo superiore destro a tipo di lobite con caverna nella regione sottoclaveare. Il tentativo di istituire un Pnx, riuscito infruttuoso, per impervietà del cavo pleurico si pratica la Frx il 6-III-32.

Dopo 4 mesi dall'intervento le condizioni generali dell'ammalato sono notevolmente migliorate (aumento di peso: Kg. 6). L'espettorato è scarsissimo (negativa la ricerca del b K.). Si apprezza clinicamente e radiologicamente l'emidiaframma destro immobile e sollevato all'altezza della punta della scapola; il reperto ascoltatorio sul lobo superiore si limita ad un respiro aspro soffiante, senza fatti umidi; l'immagine radiologica della caverna è favorevolmente modificata nella forma e nelle dimensioni, quasi scomparsa sotto un addensamento di ombre di carattere produttivo.

CASO XXIX. — M. Antonietta, a. 18, nubile, da Campiglia Marittima.

Entra il 27-VII-31. Un fratello e una sorella ammalati di tbc. La malattia ha esordito bruscamente tre anni or sono con emottisi e febbre. Presenta forma ulcero-caseosa del lobo superiore sinistro con lievi fatti prevalentemente fibrosi a destra nella zona apicale. Espettorato abbondante e bacillifero. Ripetuti tentativi di Pnx hanno avuto esito negativo. Frx il 19-III-32. L'esame clinico e radiologico eseguito dopo l'operazione rileva un innalzamento del diaframma di circa tre dita trasverse con immobilità relativa. A distanza di 4 mesi dall'intervento le condizioni generali sono discretamente migliorate. La tosse e l'espettorato sono quasi scomparse. Clinicamente i sintomi a carico del polmone sinistro sono attenuati ed hanno perduto il carattere cavitario. La paziente dopo l'operazione è aumentata di peso di 3 Kg. L'esame dell'espettorato è divenuto negativo.

CASO XXX. — M. Bruna, a. 22, coniugata, a. c., da Piombino.

Entra il 20-VII-31. Ammalata da un anno. Presenta forma ulcero-caseosa sinistra con ampia caverna del lobo superiore e altra più piccola sul lobo inferiore di sinistra; a destra infiltrazione fibro-essudativa dei lobi inferiore e medio. Espettorato bacillifero. Discreto miglioramento delle condizioni generali ma stazionari i fatti polmonari. Un Pnx tentato nel marzo '32 non riesce per impervietà del cavo pleurico. Un mese dopo Frx sinistra, con immobilità e innalzamento della base di circa 3 dita trasverse. Attenuazione dei sintomi cavitari a carico del lobo superiore.

Dopo cinque mesi dall'intervento le condizioni generali sono stazionarie. Clinicamente si apprezzano sempre fatti umidi consonanti sul polmone sinistro e radiologicamente le ombre cavitarie non appaiono modificate.

CASO XXXI. — M. Licia, anni 19, nubile, Alessandria d'Egitto.

Entra il 2-IX-931. Presenta infiltrazione fibro-ulcerativa del lobo superiore sinistro con ampia caverna sottoapicale. Fatti infiltrativi discreti all'apice destro. Pnx artificiale, rimasto inefficace per vaste aderenze del lobo superiore. Comparsa di pleurite parapneumotoracica sinistra con esito in sinfisi. Frx il 4-IV-32. Modico innalzamento dell'emidiaframma; i fatti polmonari si attenuano immediatamente dopo l'operazione unitamente a un relativo miglioramento delle condizioni generali.

Dopo 2 mesi dimagramento, ripresa della tosse, accentuazione dei fatti controlaterali con persistenza dei segni cavitari a sinistra. Espettorato bacillifero.

CASO XXXII. — S. Amelia, a. 17, nubile, cucitrice, da Carrara.

Entra l'8-II-32. Madre morta per tbc. polm.; ammalata da sette mesi con tosse, febbre, marcato deperimento. Presenta forma ulcero-fibrosa dei lobi superiore e medio di destra. Scarsi fatti fibrosi nella sottoclaveare sinistra. Non riuscito un Pnx, si pratica Frx il 7-IV-32. Discreto innalzamento ed immobilità dell'emidiaframma, attenuazione dei sintomi cavitari. Persistenza della febbre e della tosse e dell'espettorato bacillifero. Dopo 20 giorni dall'intervento si percepiscono segni di attività di fatti controlaterali, con aumento della temperatura (38°). Si istituisce un trattamento auroterapico (Sanocrisina). A tre mesi di distanza si ha ripresa delle condizioni generali (aumento di peso Kg. 5), attenuazione della tosse e notevole riduzione dell'espettorato. Bacilloscopia negativa. I fatti controlaterali non sono più apprezzabili. Clinicamente e radiologicamente si constata immobilità e innalzamento dell'emidiaframma destro sino alla punta della scapola. I segni

clinici sono attenuati in grado considerevole; radiologicamente dei due fatti cavitari uno non è più visibile, l'altro si intravede tuttora, sebbene favorevolmente modificato.

Caso XXXIII. — D. Adriano, a. 44, coniugato, motorista, Roma.

Entra il 14-XI-31. Madre morta per tbc. polm. Quattro anni fa bronchite. Da due mesi tosse con catarro muco-purulento, febbre, deperimento. Presenta a sinistra infiltrazione fibro-caseosa estensiva con caverna sottoclaveare; a destra fatti fibro-essudativi sul lobo superiore. Espettorato riccamente bacillifero. Un tentativo di Pnx destro rimane senza successo. Viene eseguita la Frx il 4-V-32. Clinicamente e radiologicamente si constata che il diaframma è risalito di circa 4 dita ed è immobile. Attenuazione del reperto clinico a destra.

A tre mesi di distanza dall'intervento chirurgico si nota: miglioramento notevole delle condizioni generali (aumento Kg. 5). A carico del polmone destro respiro aspro tendente al soffiante nella interscapolo-vertebrale con rantoli crepitanti assai ridotti di numero e intensità. A sinistra respiro aspro con scarsi crepiti sotto tosse. La base di destra è immobile e l'emidiaframma è risalito sino quasi alla punta della scapola.

Il reperto clinico è confermato dai dati radiologici. L'espettorato è diminuito in quantità ed il contenuto bacillifero.

Caso XXXIV. — D. Orietta, a. 17, nubile, da Livorno.

Entra il 21-VII-31. Un fratello morto per tbc. polm. Ammalata da circa un anno con temperatura elevata, abbondante espettorazione (bacillifera). Stato generale scadente. Presenta forma ulcero-caseosa del lobo superiore destro, con fatti fibro-essudativi a sinistra. Viene sottoposta sino al maggio '32 a Pnx terapeutico interrotto per pleurite parapneumotoracica con esito in sinfisi. Nel maggio 1932 Frx. Modico innalzamento del diaframma. Persistenza dei segni clinici e radiologici delle lesioni polmonari anche dopo tre mesi. Persistono la febbre e l'espettorato bacillifero e le condizioni generali scadenti.

Caso XXXV. — B. Lino, a. 21, celibe, marinaio, La Spezia.

Entra il 21-XI-30. Ammalato da 14 mesi con febbre, deperimento, tosse e catarro. Presenta forma infiltrativa a tipo fibro-essudativo biapicale, a sinistra estesa a tutto il lobo superiore con più spiccati caratteri di evolutività da questo lato. La radiografia fa rilevare inoltre a destra l'esistenza di un marcato processo scissurale cui è probabilmente da imputare l'inefficacia del piccolo Pnx che si riesce a costituire. Dopo 6 mesi la inefficacità della cura pneumotoracica è evidente, persistono febbre, tosse, espettorato, i fatti di destra si sono fatti più estesi e accentuati.

La Frx eseguita il 4-VI-32 dà luogo ad immobilità diaframmatica e a modico innalzamento del muscolo. I risultati clinici sono completamente negativi, e dopo 4 mesi si rileva la formazione di un fatto cavitario sottoapicale a sinistra, e la progressiva estensione delle lesioni di destra. Il paziente lascia il Sanatorio dopo pochi mesi in gravi condizioni.

Caso XXXVI. — A. Amelia, a. 21, nubile, operaia, Massa Carrara.

Entra il 16-VI-1931. Ha sofferto di oligoemia e astenia per varii mesi, in seguito si è aggiunta febbre serale, indi tosse con espettorato, deperimento. Presenta forma infiltrativa a tipo di lobite superiore sinistra con caverna sottoapicale. Espettorazione bacillifera. Poco dopo l'ingresso in Sanatorio si costituisce Pnx artificiale a sinistra che riesce subtotale con due aderenze cordoniformi alla regione apicale e sottoapicale, quest'ultima in corrispondenza del fatto cavitario che in tal modo non viene efficacemente influenzato. Dopo sette mesi di cura pneumotoracica dalla quale la paziente ha tratto modesti vantaggi, pleurite con copioso versamento siero-fibrinoso, che, per quanto pneumotoracentizzata risolve con larga sinfisi dei due terzi inferiori del polmone sinistro. Si sospende il Pnx ed il 9-VI-32 si pratica Frx sinistra che dà luogo a sollevamento del diaframma di circa tre dita trasverse con immobilità della base. Il respiro è ridotto su tutto l'ambito di sinistra, si avverte soffio anforico nell'interscapolo vertebrale. Radiologicamente si apprezzano sempre i fatti cavitari sebbene alquanto ridotti.

Dall'esame della nostra casistica, possiamo anzitutto rilevare che su 36 casi trattati, abbiamo ottenuto 16 risultati nettamente favorevoli, 6 mediocremente soddisfacenti e 14 decisamente negativi.

Tra i favorevoli, oltre a quelli che sono giunti alla guarigione — controllata in alcuni per un periodo che va da 1 a 4 anni — abbiamo incluso anche i casi che, dimostrando una riduzione notevole della sintomatologia clinica ed uno spiccato miglioramento nelle condizioni generali, sono da ritenersi avviati verso un miglioramento duraturo e progressivo, sopratutto per la spiccata tendenza alla fibrosi assunta dalle lesioni e controllata clinicamente.

In tutti i casi suddetti la bacilloscopia da positiva è divenuta negativa in modo assoluto.

In 6 casi i vantaggi dell'operazione sono stati più o meno mediocri perchè, presentando anteriormente all'intervento un'imponente e progressiva sintomatologia, hanno assunto dopo questo un andamento stazionario e il miglioramento si è fatto risentire sulle condizioni generali più che sullo stato polmonare.

14 casi abbiamo classificati come negativi, poichè in essi dopo l'intervento, abbiamo constatato un peggioramento — che in 4 di essi si è spinto sino all'esito letale — o quanto meno una assoluta inefficacia del metodo agli effetti dell'andamento della malattia.

In tutti nostri casi prima di addivenire all'operazione, era stato tentato il Pnx, in alcuni con esito immediatamente negativo per aderenze pleuriche. In altri dove il Pnx era stato potuto realizzare questo era in seguito risultato insufficiente, sia per la scarsa entità della bolla d'aria, sia per sopravvenuti processi sinfisari più o meno estesi e consecutivi anche a pleuriti metapneumotoraciche.

Per ciò che si riferisce alla sede delle lesioni nei casi da noi trattati dobbiamo dire che, ad eccezione dei due casi di ascessi polmonari, nessuno di essi aveva sede basilare. Ci sembra però che questo fatto non tolga in alcun modo valore al significato della nostra casistica, in quantochè sull'efficacia della Frx nelle lesioni della base, le opinioni degli autori sono abbastanza concordi.

Molta importanza hanno naturalmente esercitato i caratteri anatomo-patologici e l'estensione delle lesioni. Quasi tutti i casi sfavorevoli sono rappresentati da forme ulcero-caseose. La malata del caso XXXIII presentava una forma fibro-ulcerativa che era datante da tre anni ed esistevano inoltre fatti controlaterali a carattere d'infiltrazione fibro-essudativa. Anche nel caso XIX si trattava di una forma ulcero-fibrosa iniziatasi da circa 10 mesi, ma la caverna sottoclaveare era circondata da un guscio fibroso che impediva qualsiasi retrazione. Questa è stata con tutta probabilità la causa dell'insuccesso nel caso in parola.

Lo stato del polmone contro-laterale ha avuto un gran peso sull'esito dell'operazione. Tutti coloro che presentavano fatti di una certa importanza a carico del polmone opposto (si trattava per lo più di lesioni a carattere fibro-essudativo) o non hanno risentito alcun vantaggio o sono decisamente peggiorati. In alcuni i fatti controlaterali hanno preso un andamento evolutivo che prima dell'operazione non avevano affatto (casi XXXI-XXXIII) e talvolta questo andamento ha assunto un ritmo impressionante e tale da condurli a morte in pochi mesi (casi IV-VIII-X-XIV).

Fortunatamente non tutte le *poussées* controlaterali hanno avuto un così fatale svolgimento, chè anzi in qualche caso rilevatosi in seguito come netta-

mente favorevole, abbiamo potuto constatare dopo l'operazione la comparsa di fatti attivi a carico del polmone opposto (casi XXXI-XXXII).

In tali frangenti ci siamo regolati come in caso di controlateralizzazione in corso di Pnx artificiale e siamo ricorsi alla chemioterapia aurica, ottenendo in definitiva ottimi risultati.

In altri casi (I-IV-XXVI-XXIX) che, prima dell'operazione, andavano soggetti a frequenti e copiose emottisi, abbiamo osservato la completa cessazione di queste immediatamente dopo l'intervento.

I casi che hanno sortito esito favorevole erano tutti rappresentati da forme ulcerative o fibro-essudative, nella massima parte di data assai recente, prevalentemente monolaterali, in discrete condizioni generali, con scarsa febbre o addirittura apirettici. La febbre però, quando non sia l'espressione di una tendenza nettamente evolutiva del processo morboso, non sembra abbia influenza alcuna sull'esito dell'operazione.

Tra i casi favorevoli ci piace segnalare il primo in cui la guarigione clinica dura ormai da 4 anni e che si riferisce ad una popolana che non vive certo nell'agiatezza, i casi IV e V che si riferiscono a giovani operai frenicectomizzati da tre anni e dimessi dal Sanatorio più di due anni or sono, che hanno ripreso da tempo il loro normale lavoro riconquistando totalmente il loro posto di uomini fattivi nella famiglia e nella società.

Infine esito brillantissimo hanno ottenuto i casi XVI e XX. In tutti questi casi l'inizio del male era stato assai recente, gli ultimi due poi erano rappresentati da forme di caverne isolate sottoclaveari circondati da parenchima polmonare assolutamente indenne.

Abbiamo potuto constatare che il miglioramento prodotto dall'operazione non soltanto non è immediato, ma assai spesso tarda non poco a rivelarsi. Tuttavia crediamo di potere affermare che quando sono trascorsi invano cinque o sei mesi, e sopratutto quando dopo questo tempo non sono comparsi i segni della sclerosi retrattile, è inutile continuare a sperare in un miglioramento che non avverrà mai. Partendo appunto dal concetto inoppugnabile che il beneficio prodotto dalla Frx si manifesta in modo lento e progressivo ci sembra indispensabile che i malati che hanno subìto quest'atto operatorio proseguano per un periodo possibilmente lungo la cura sanatoriale. È perciò che non riusciamo a comprendere come L. Bernard e G. Poix consiglino di praticare la Frx ambulatoriamente.

Tutti i nostri malati che hanno beneficiato dell'operazione hanno proseguito la cura sanatoriale per un periodo che va da cinque mesi ad un anno; in molti casi abbiamo fatto praticare il decubito laterale e declive ottenendo sempre in tal modo un aumento della elevazione diaframmatica.

L'esistenza di aderenze anche estese non hanno in alcun modo ostacolato l'esito dell'operazione. In una sola malata (caso XVIII) non era stato tentato il Pnx poichè la malata stessa si era rifiutata di sottoporsi a tale metodo di cura. In questa malata l'esame clinico e radiologico faceva ritenere che il cavo pleurico fosse libero. L'esito è stato assai soddisfacente.

I due casi di ascessi che abbiamo sottoposto a Frx con perfetto risultato terapeutico, rispondevano ai requisiti che, a detta di tutti gli autori, caratterizzano l'*optimum* della indicazione in tali circostanze, e cioè: non erano eccessivamente voluminosi, erano localizzati al lobo inferiore senza notevole ristagno putrido.

Non abbiamo avuto complicanze o incidenti operatori o post-operatori degni di nota.

***

Abbiamo descritto un caso (caso XVIII) in cui a prescindere dalla possibilità o meno di un Pnx, fu praticata d'*emblée* la Frx.

Questo ci offre il destro di addentrarci in una questione che si va sviluppando parallelamente al progressivo estendersi della Frx e che ha, invero, una grande importanza. Vogliamo parlare della preferenza da accordarsi in linea di massima alla frenicectomia piuttosto che al Pnx artificiale.

Banditori di questa idea che tende a rivoluzionare completamente la gerarchia collassoterapica così come è stata sino ad oggi intesa dai Tisiologi tutti, si sono fatti due Autori tedeschi, Wirth e Kohn V. Jaski, i quali, da veri rivoluzionari, sostengono una tesi estremista che sbocca in un capovolgimento completo dei valori riconosciuti dalla Tisiologia ufficiale. Per questi due autori, infatti, la Frx è sempre e in ogni caso da preferirsi al Pnx, al quale dovrebbe tutto al più esser conservato l'ufficio di... emostatico in casi di emottisi ribelli.

La tesi suddetta poggia su un tripode costituito: dalla unicità della operazione, dalla mancanza di qualsiasi pericolo nella Frx di fronte ai numerosi inconvenienti dovuti al Pnx, e infine dai vantaggi sociali dell'operazione di Felix, che comporta, secondo loro, la possibilità di una cura assai più breve.

Recentemente Morin di Leysin in un lavoro assai interessante e suggestivo sostiene anch'egli la necessità di una revisione dei valori gerarchici, ma in maniera meno radicale dei due autori tedeschi e con più moderata tendenza.

Il suo aiuto Michetti è venuto in seguito ad attenuare le affermazioni del suo maestro, giungendo a delle conclusioni che, in linea generale, possono da tutti essere accettate.

Sostiene Morin che nelle lesioni assai estese, evolutive, e che necessitano per esser dominate di una riduzione notevole del volume del polmone dovrà sempre accordarsi la preferenza al Pnx. In genere in tutti i casi in cui occorre ottenere un effetto rapido, il Pnx dovrà sempre essere il metodo di elezione, e ciò in ragione della lentezza con la quale la Frx fa risentire i suoi benefici. In tutti gli altri casi, anche a pleura libera, bisognerà ricorrere alla frenicectomia, salvo a perfezionarne i resultati con l'istituzione, in un secondo tempo, di un Pnx artificiale.

Analogamente in casi in cui sia stato precedentemente istituito il Pnx, la Frx sarà utilizzata con vantaggio per porre fine alle insufflazioni, accorciando in tal modo la durata della cura ed evitando un gran numero delle complicazioni ad essa inerenti.

Anche Morin è indotto ad accordare la sua decisa preferenza alla Frx dalle seguenti considerazioni:

1) La Frx è assai meno antifisiologica del Pnx artificiale.

2) Gli accidenti operatori e post-operatori imputabili al Pnx sono molti e gravi, mentre nessun serio accidente è da ascrivere alla Frx.

3) La Frx, determinando uno stato di fatto definitivo, ci preserva dagli imprevisti che possono verificarsi anche a distanza dalla cessazione della

cura e che sono costituiti dalla ripresa di attività delle lesioni che sembravano completamente estinte.

Sull'argomento sostenuto da Wirth e V. Jaski della minore durata della cura e quindi di un precoce reingresso nella vita sociale da parte dei frenicectomizzati, ci sembra inutile insistere troppo. Anche Morin ammette che è indispensabile integrare il tempo operatorio del metodo con un secondo tempo sanatoriale, di durata assai lunga. Durante questo secondo tempo saranno posti in opera tutti gli accorgimenti cui abbiamo accennato, e che varranno a rendere più efficace il meccanismo di azione della operazione stessa.

Del resto riguardo alla durata della cura pneumotoracica Costantini ha dimostrato che intervenendo precocemente in casi di lesioni essudative e mantenendo il collasso da un minimo di 40 giorni ad un massimo di 4 mesi, si possono ottenere guarigioni perfette, mantenute anche a distanza.

Una asserzione che ci stupisce non poco è che la Frx sia meno antifisiologica del Pnx. Come possa essere più fisiologico un sistema che induce alterazioni anatomiche e funzionali definitive, di fronte ad un altro che svolge un'azione solamente temporanea, noi in realtà, non riusciamo a comprendere.

Poichè l'effetto principale è rappresentato dalla paralisi del diaframma, e poichè alla paralisi segue l'atrofia del muscolo stesso, è logico pensare che i frenicectomizzati, sopratutto in età giovanile dovranno guardarsi da ogni sforzo violento ad evitare inconvenienti pericolosi quali eviscerazioni, ernie diaframmatiche.

Se la letteratura medica non registra, a quanto sappiamo, inconvenienti di questo genere, ciò è dovuto senza dubbio al fatto che un vecchio tubercoloso rifugge da esercizi troppo violenti, ma ciò non toglie che l'alterazione anatomo-fisiologica sia di gran lunga superiore a quella che può produrre il Pnx, in cui del resto anche gli spostamenti cardio-mediastinici possono essere talvolta dominati da un giudizioso giuoco di pressioni.

E a proposito di pressione, torna acconcio qui ricordare che nella collasso-terapia gassosa, esiste quello che Ascoli chiama il « valore critico di pressione », valore squisitamente variabile da caso a caso, e dal quale nel Pnx artificiale è da attendersi l'*optimum* individuale di collasso polmonare.

Ognun vede come la realizzazione di un simile fattore meccanico strettamente dipendente dalla giusta valutazione da parte del pneumoterapista, sia impossibile ad ottenersi mediante la Frx.

Inoltre Cardis e Joannette hanno dimostrato che se le lesioni hanno sede nei lobi superiori la riduzione del campo respiratorio si fa sopratutto a carico del parenchima polmonare sano. Ora un procedimento che diminuisce definitivamente la funzione di una cospicua parte di organo sano ci sembra in verità non poco antifisiologico.

Quanto siamo lontani dalle condizioni che possiamo realizzare con un Pnx elettivo!

L'osservazione dei due ricordati autori è appunto quella che induce Michetti a consigliare di ricorrere alla Frx, solo quando un'altra terapia, la quale ha il pregio di essere transitoria, fallisce o è controindicata.

Ma l'argomento principe invocato dai sostenitori della priorità della Frx è costituito dagli incidenti operatori e post-operatori del Pnx in confronto alla innocuità del metodo di Felix.

Tutti sanno che col perfezionarsi della tecnica gli incidenti operatori del Pnx sono enormemente diminuiti. Di fronte al numero stragrande di Pnx attualmente praticati, la percentuale di incidenti operatori immediati è bassissima, e tale da non offuscare nemmeno con la più tenue ombra lo splendore del metodo. Quanto agli accidenti tardivi: pleuriti, empiemi, perforazioni polmonari, sono anch'essi in parte evitabili sia con l'accuratezza della tecnica, quanto con la rigorosità della indicazione. Non tutte le pleuriti poi sono complicanza così temibile come potrebbe credersi, ed anzi dopo una parte di esse, si può assistere a una singolare ripresa di miglioramento nelle condizioni del malato.

Le controlateralizzazioni sono imputabili anche alla Frx e sulla importanza di queste, richiama autorevolmente l'attenzione degli studiosi L. Bernard.

Noi stessi della nostra casistica ne abbiamo osservate. Alla obbiezione che con tale metodo collasso-terapico esse costituiscono una eventualità più rara in ragione del minore sovralavoro del polmone opposto, si può rispondere che, d'altra parte, quando il Pnx è praticato da tisiologi esperti e coscienziosi, può essere regolato ed eventualmente sospeso, ove occorra, mentre la Frx ci pone davanti al fatto compiuto e immodificabile.

Infine, più il metodo di Felix si estende e più viene intaccato il concetto, per taluni incrollabile, della innocuità di questa operazione.

La lista degli incidenti operatori e post-operatori che si può raccogliere nella letteratura, comincia a divenire piuttosto abbondante. Sono stati descritti casi di morte riflessa all'atto dello strappamento del frenico, ed altri casi di morte dopo qualche ora dall'operazione il cui meccanismo è piuttosto oscuro. Bani su 368 interventi ha avuto due morti operatorie. Leriche ha avuto un caso di enfisema mediastinico seguito da morte. Sono stati descritti casi di lacerazione dell'arteria frenico-pericardica che decorre nella stessa guaina connettivale del nervo con conseguente emorragia endotoracica (Lardennois) e casi di aritmia perpetua secondaria. Altri richiamano l'attenzione su possibili paralisi del simpatico cervicale, sull'insorgenza di turbe funzionali gastriche ed epatiche e su accidenti cardiaci di varia entità (Pigeon). Molti autori riportano casi di emottisi post-operatorie. Conviene riconoscere però che tutte queste sono eventualità piuttosto rare. Tuttavia noi pensiamo che se la Frx venisse praticata nell'identica misura del Pnx artificiale diminuirebbe notevolmente la distanza fra i due termini di paragone per ciò che riguarda la possibilità di incidenti.

Infine, se è vero che talvolta dopo l'abbandono di un Pnx, assistiamo alla ripresa dell'attività lesionale che sembrava completamente estinta, non è men vero, che, per quanto la Frx una volta praticata, continui ad esercitare permanentemente la sua azione, si possa notare una ripresa evolutiva in casi di frenicectomizzati che parevano giunti alla guarigione clinica.

Ci sembra dunque che i sostenitori ad oltranza della Frx non siano ancora pervenuti a dimostrare l'assoluta superiorità di questo metodo sul Pnx artificiale; e ad essi si può rispondere come lo stesso Morin risponde a Sauerbruch, il quale al Congresso di Oslo ha sostenuto la preferenza da accordarsi alla toracoplastica piuttosto che alla Frx. La china della revisione dei valori collassoterapici ci sembra piuttosto pericolosa se ha potuto già condurre scienziati di indubbio valore a conclusioni tanto azzardate.

Morin dunque risponde che all'inizio del male, deve intervenire la Frx

e che tale operazione non toglierà ad alcun malato la possibilità di beneficiare, se ve ne sarà bisogno, di una toracoplastica ulteriore; ma essa, e cioè sarà ancora meglio, eviterà tale operazione a un gran numero di malati.

Noi facciamo nostre le parole di Morin sostituendo soltanto la parola pneumotorace a frenicoexeresi, e quest'ultima a toracoplastica.

Tuttavia anche noi riteniamo errata la concezione di coloro che affermano si debba praticare la Frx sempre e solamente nei casi in cui non sia stata possibile l'istituzione di un Pnx. La Frx ha delle indicazioni e delle controindicazioni ormai abbastanza nette da meritare il ruolo di operazione autonoma e, dati i successi brillanti che tutti oggi le riconoscono nella collassoterapia di alcune lesioni ulcerofibrose, localizzate e poco evolutive, può in questi casi esser fatta precedere a un Pnx. D'altra parte, data l'importanza che assume nella riuscita di questa operazione, l'età delle lesioni, ci sembra che non si dovrebbe protrarre troppo la cura pneumotoracica nei casi in cui questa si rivela sin da principio inefficace per l'esistenza di aderenze situate in prossimità della lesione polmonare, aderenze che sarebbe pericoloso voler forzare. Sospendendo tempestivamente in tali casi il Pnx, si eviteranno non pochi degli spiacevoli inconvenienti che vengono imputati a questo metodo, e quando una Jacobeus non sarà possibile o non riuscirà, potranno ottenersi ottimi resultati con la Frx. Non ha dunque ragione di esistere una antitesi fra i due più importanti ed efficaci metodi collassoterapici che in una armonica valutazione da parte del medico sagace, possono, associati o no, essere apportatori di immensi benifici nel campo della Tisioterapia.

CONCLUSIONI.

1) La Frx presenta in qualche caso indicazioni cliniche e resultati terapeutici così manifesti, da doversi considerare come intervento autonomo e non costantemente da subordinare a un Pnx non riuscito.

2) Non in tutti i casi comunque dove la realizzazione del Pnx non sia stata possibile od efficace per esistenza di aderenze pleuriche più o meno estese, la Frx è da eseguirsi.

3) Le forme che massimamente beneficiano di tale intervento, per parlare solo dei casi di tubercolosi polmonare, sono quelle che rispondono ai seguenti requisiti: scarsa anzianità delle lesioni, andamento clinico non rapidamente evolutivo, anatomopatologicamente rappresentato da forme essudative, fibro-caseose o ulcerative purchè le lesioni non siano troppo estese e presentino sempre una larga sopravvivenza di tessuto polmonare sano la cui elasticità fisiologica unitamente alla sclerosi retrattile del tessuto patologico consenta un'efficace collasso delle lesioni. L'ideale dell'indicazione è costituito dalle forme unilaterali, ma possono avere esito favorevolissimo anche casi con fatti controlaterali, purchè questi non presentino o solo in misura limitatissima, caratteri di evolutività.

4) Sull'importanza della sede delle lesioni è ormai acquisito che bisogna distaccarsi dal concetto che le sole localizzazioni basilari beneficiano dalla Frx. Queste rimangono sempre ottime indicazioni, ma ad esse vanno aggiunte anche le localizzazioni para-ilari ed apicali delle lesioni; dalla soppressione della funzione del diaframma, la motilità polmonare nel senso del suo asse longitudinale subisce una notevole riduzione di cui risentiranno vantaggio,

secondo i concetti classici informatori della collassoterapia, le lesioni tutte che su questo asse sono situate, dalla base all'apice.

5) L'atto operatorio della Frx è di per sè semplice ed in genere non dà luogo ad incidenti; tuttavia emerge oggi chiaramente che il concetto della innocuità assoluta di un simile intervento non è perfettamente esatto. L'effetto terapeutico, è spesso sollecito e molto marcato nei casi dove l'indicazione fu posta con rigorosa esattezza; ciò non esclude però che dopo l'intervento sia necessario sottoporre gli ammalati per un periodo anche assai prolungato, a cure coadiuvanti e complementari, prima fra tutte la cura sanatoriale come noi abbiamo ricordato; le ulteriori modificazioni che l'atto operatorio lentamente induce e che contribuiscono a rendere più stabili i vantaggi conseguiti, debbono far considerare la Frx non come un atto operativo che da solo e rapidamente possa fare giustizia di una lesione polmonare tubercolare. Questa falsa impressione a cui tanto volentieri si abbandonano gli operati che appena usciti dalle mani del chirurgo ritengono definitivamente compiuta la loro cura, deve essere dal tisiologo combattuta con ogni mezzo se egli vuole assistere ad una vera duratura stabilizzazione dei vantaggi ottenuti mediante la Frx.

6) Nei confronti dei rapporti col Pnx artificiale, la Frx a nostro avviso, solo in qualche caso potrà essergli anteposta, prescindendo dalla pervietà o meno del cavo pleurico.

La minore probabilità di incidenti immediati e tardivi nell'operazione di Felix di fronte a quella di Forlanini, l'unicità dell'intervento, la pretesa superiorità fisiologica nei confronti del Pnx, i vantaggi sociali che i sostenitori della frenicectomia invocano a favore di questo intervento, sono stati da noi esaminati e discussi.

A parte i casi dove i due interventi possono essere praticati successivamente integrandosi a vicenda, esistono casi di tubercolosi polmonare ove l'indicazione terapeutica è a favore di un Pnx, altri di una Frx; altri ancora potrebbero beneficiare di entrambi i due metodi curativi.

A parità di condizioni sembra a noi che il Pnx sia da preferire per la sua azione più conclusiva, per la maggiore possibilità di influenzare la condotta della cura, regolandola a seconda degli eventi, per l'esperienza ormai più che ventenne che vanta questo metodo di cura. La tecnica scrupolosa potrà garantirci da molti degli incidenti che al Pnx si rimproverano e di cui del resto, come abbiamo veduto, non va del tutto esente neppure la Frx.

RIASSUNTO.

Gli AA., dopo aver succintamente ricordato l'evoluzione delle teorie e delle esperienze che hanno condotto alle concezioni attuali sulla operazione di Felix, riferiscono e discutono i resultati di 36 casi di Frx praticati su malati del Sanatorio Umberto I di Livorno. Riportano quindi le considerazioni emergenti dalla valutazione della loro casistica e si indugiano anche a esaminare i rapporti tra la Frx e il Pnx.

BIBLIOGRAFIA.

Aievoli. Riforma medica, 1928, p. 108.
Alexander. Schweizer Mediz. Woch., n. 3, 1927.
Bani. *Lotta contro la tubercolosi*, giugno 1931.
Bernard e Poix. Presse Médicale, febbraio 1931.

BERG. Deutsche Mediz. Woch., n. 21, 1928.
BERNOU. Presse Médicale, 26 genn. 1927.
COOPER. Annales of internal medicine, giugno 1931
CASTAGNA. La Clinica ostetrica, dicembre 1930.
CICCONARDI. Lotta contro la tubercolosi, nn. 1-4, 1931.
CECCHINI e PIZZAGALLI. *Studi clinici e sociali di tisiologia*, vol. 2, 1930.
COSTANTINI. Riforma Medica, n. 1, 1930.
CARPI. *La tubercolosi*, vol. 2.
DUMAREST e BRETTE. *La Pratique du Pnx*. Masson e C., 1929.
DUMAREST e BERARD. Revue de la Tbc., fasc. 2, 1929
DES JACQUES. Thèse de Lyon, 1926.
DONATI e VANNUCCI. *Chirurgia del simpatico viscerale*. Roma, 1926
ELS. Zentralblatt. für Chirurgie, n. 36, 1930.
FOIX e MATTEI. Revue de la tbc., giugno 1931.
FORNI. Rivista di Patologia e Clin. della tbc., fasc. 11, 1930.
FELIX. Deutsche Zeit. Woch. Chirurgie, vol. 171, 1922.
GIANNI. L'Ospedale Maggiore, giugno 1931.
GELERA. Minerva Medica, 24 marzo 1930.
GULLOTTA. Archivio Italiano di Chirurgia, n. 4, 1931
GOETZE. Journal de Chirurgie, 1926.
ISELIN. Revue de la tbc., aprile 1931.
JACHIA. Azione Sanitaria, luglio 1931.
KAHN. *Die Tuberkulose*, aprile 1930.
LEURETTE-CHARRIER e CAUSSIMON. Presse Médicale, 1930, n. 81.
LEOTTA. XXXIII Congresso Ital. di Chirurgia, 1926.
MORIN. *Du Pnx a la Frx*. Masson et C., éd. 1931.
MORIN et ROUTUREAU. Revue de la tbc., maggio 1931.
MICHETTI. Rivista di Patol. e Clin. della tbc., ottobre 1930.
MORELLI. Bollett. Società Medico-Chir. di Pavia, 1924.
MORONE. Ibid., 1925.
NÉDDEMEYER e WALTHER. Münch. Mediz. Woch., marzo 1931.
PIGEON Revue de la tbc., luglio 1931.
PIQUET et JEANNERET. Boll. Méd. de Leysin, novembre 1929
PAOLUCCI. Rinascenza Medica, n. 4, 1931.
QUARTI. La Clinica Chirurgica, fasc. 9, 1928.
RESTIVO. Giornale di Tisiologia, 31 marzo 1932.
RICCITELLI. Rivista di Patol. e Clin. della tbc., 31 maggio 1932.
RICCITELLI e COLONNELLI. La Diagnosi, anno 6, fasc. 55-56, 1928.
RADAELLI. Rassegna Clinico-Scientifica, n. 8, agosto 1929.
ROSSI. Riv. di Patol. Sperim., n. 1, 1928.
RONZONI. Riv. di Patol. e Clin. della tbc., n. 6, 1929.
SAUERBRUCH. Chirurgia degli Organi toracici, 1928.
SERGENT. Revue de la tbc., n. L, 1929.
TERNI. Minerva Medica, 1930, n. 51.
VALLONE. Riv. di Pat. Sperim., vol. VI, n. 2-3, 1930.
ID. Ibid., n. 4, 1930.
WERNER. The Amer. Journ. of Roentgen, dic. 1930.
WIRTH e V. JASKI. Beitr. zur Klin. der Tub., 1930.
ZADECK e SONNENFELD. Deutsche Mediz. Woch., giugno 1930

FINE DEL VOLUME XXXIX (*Sezione Medica*).

Diritti di proprietà riservata. — ***L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.***

Roma, 1932 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.